



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

10256

BUENOS AIRES, 26 NOV. 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-15430-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE S.A. solicita se autorice una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada SYNAGIS / PALIVIZUMAB; Certificado N° 47774.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16463, Decreto Reglamentario N° 9763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, y la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos - INAME han tomado la intervención de su competencia.

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 ANMAT N° 6077/97.

Rg. HCR
LV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 10256

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma ABBVIE S.A. para la especialidad medicinal denominada SYNAGIS / PALIVIZUMAB la nueva forma farmacéutica de SOLUCIÓN INYECTABLE, según los datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTÍCULO 2°.- Establecese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente Disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 47774 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTÍCULO 3°.- Acéptanse los proyectos de rótulos a fojas 288 a 290, desglosándose la foja 288; proyectos de prospectos a fojas 291 a 305, desglosándose de fojas 291 a 295 y proyectos de información para el paciente a fojas 809 a 819 desglosándose de fojas 809 a 811.

ARTÍCULO 4°.- Inscribese la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

10256


ARTÍCULO 5°.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-15430-14-9

DISPOSICIÓN N°

E 10256

Rp.
HCR


DR. LEONARDO VERINA
SUBSECRETARIO NACIONAL
DECRETO N° 1360/2015
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **10256** a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47774, y de acuerdo con lo solicitado por la firma ABBVIE S.A. la nueva forma farmacéutica cuyos datos se detallan a continuación:

- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1242/99
- Expediente trámite de autorización N° 1-47-11909-98-9
- LUGAR DE ELABORACIÓN: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG, Planta industrial Birkendorfer Str. 65, 88397 Biberach, ALEMANIA (Elaborador y acondicionador primario). ABBVIE S.R.L. S.R. 148 Pontina Km 52 SNC 04011 Campoverde di Aprilia (LT) ITALIA (Acondicionador secundario).
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN INYECTABLE
- NOMBRE COMERCIAL: SYNAGIS
- CLASIFICACIÓN ATC: R07AX
- INDICACION/ES AUTORIZADA/S: ESTA 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

Rp
f. MCR

LV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

SEGURIDAD Y EFICACIA FUERON ESTABLECIDAS EN LACTANTES CON DISPLASIA BRONCO-PULMONAR, LACTANTES CON UNA HISTORIA DE PREMATUREZ (35 O MENOS SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL), Y NIÑOS CON UNA ENFERMEDAD CARDÍACA CONGÉNICA HEMODINÁMICAMENTE SIGNIFICATIVA (CHD).

- NOMBRE/S GENÉRICO/S: PALIVIZUMAB
- CONCENTRACIÓN: 100 mg/ml
- EXCIPIENTES: L-HISTIDINA 3,9 mg; GLICINA 0,12 mg; ÁCIDO CLORHÍDRICO c.s.p. ajuste de pH; AGUA PARA INYECTABLES c.s.p. 1 ml.
- ORIGEN DEL PRODUCTO: BIOLÓGICO
- VÍA/S DE ADMINISTRACIÓN: INTRAMUSCULAR
- ENVASE PRIMARIO: VIAL DE VIDRIO DE BOROSILICATO INCOLORO TIPO I DE 0,5 Y 1,0 ml; CON TAPÓN DE CLOROBUTILO, SELLO DE ALUMÍNIO Y DISCO FLIP-OFF DE POLIPROPILENO.
- PRESENTACIONES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: VIAL DE DOSIS ÚNICA CONTENIENDO 50 mg DE PALIVIZUMAB EN 0.5 ml DE SOLUCIÓN O 100 mg DE PALIVIZUMAB EN 1 ml DE SOLUCIÓN.
- PERÍODO DE VIDA ÚTIL: 36 (TREINTA Y SEIS) MESES.
- FORMA DE CONSERVACIÓN: CONSERVAR ENTRE 2°C Y 8°C. NO CONGELAR.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

130

MUR

LV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBVIE S.A., Certificado de Autorización N° 47774, en la Ciudad de Buenos Aires,.....**26 NOV. 2015**.....

Expediente N° 1-47-15430-14-9

DISPOSICIÓN N°

10256

MCR

fo

DR LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1306/2015
A.N.M.A.T.

abbvie

INFORMACION PARA EL PACIENTE

SYNAGIS®

(palivizumab)

Solución Inyectable

10256
26 NOV. 2015



Lea esta información antes de que su niño comience a recibir SYNAGIS y antes de cada inyección. La información puede haber cambiado. Este prospecto no elimina la necesidad de hablar con el profesional de la salud de su niño acerca de la afección o el tratamiento del niño.

¿Qué es SYNAGIS?

SYNAGIS es un medicamento de venta bajo receta que se usa para ayudar a prevenir una enfermedad pulmonar grave causada por el virus sincicial respiratorio (VSR). Se le ha recetado SYNAGIS a su niño porque corre alto riesgo de desarrollar una enfermedad pulmonar intensa causada por el VSR.

SYNAGIS contiene proteínas artificiales llamadas anticuerpos que combaten la enfermedad. Estos anticuerpos ayudan a prevenir la enfermedad por el VSR. Los niños con alto riesgo de desarrollar enfermedades intensas por el VSR a menudo no tienen suficientes anticuerpos propios. Se usa SYNAGIS en ciertos grupos de niños para ayudar a prevenir enfermedades intensas por el VSR aumentando los anticuerpos que protegen contra el VSR.

No se usa SYNAGIS para tratar los síntomas de enfermedades causadas por el VSR una vez que los niños las contraen. Sólo se usa para prevenir las enfermedades causadas por el VSR.

SYNAGIS no es para adultos ni para niños mayores de 24 meses de edad cuando comienza la administración.

¿Quiénes no deben recibir SYNAGIS?

Su niño no debe recibir SYNAGIS si alguna vez tuvo una reacción alérgica intensa al mismo. Las señales y los síntomas de reacciones alérgicas intensas podrían incluir:

- sarpullido, urticaria o picazón intensos en la piel
- hinchazón de los labios, la lengua o la cara
- garganta cerrada, dificultad para tragar
- respiración difícil, rápida o irregular
- color azulado en la piel, los labios o debajo de las uñas
- debilidad muscular o flacidez
- caída de la presión sanguínea
- falta de respuesta

AbbVie S.A.
Ing. Butty 240 - Piso 13
Ciudad Autónoma de Bs. As. - C1001AFB - Argentina

CS

Mariela
Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
ABBVIE S.A.



¿Qué debo decirle al profesional de la salud de mi niño antes de que mi niño reciba SYNAGIS?

Informe al profesional de la salud del niño acerca de:

- **cualquier reacción** que usted crea que su niño haya tenido alguna vez a SYNAGIS.
- **cualquier problema con sangrados o moretones.** SYNAGIS se administra por inyección. Si su niño tiene un problema de sangrado o forma moretones fácilmente, las inyecciones podrían causar problemas.
- **cualquier otro problema médico.**

Informe al profesional médico de su niño de todos los medicamentos que tome el niño, incluyendo medicinas de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. En particular, informe al profesional médico de su niño si el niño toma un medicamento anticoagulante.

¿Cómo se administra SYNAGIS?

- El profesional de la salud del niño administra SYNAGIS en forma de inyección mensual, generalmente en el músculo del muslo (pierna). El profesional de la salud del niño recetará la cantidad de SYNAGIS correcta para el niño (basado en su peso).
- El profesional de la salud del niño le dará instrucciones detalladas acerca de cuándo se administra SYNAGIS.
 - "Temporada del VSR" es una expresión que se usa para describir la época del año en la que se producen más comúnmente las infecciones por el VSR (por lo general desde el otoño hasta fines de la primavera en la mayor parte del país). Durante este periodo, cuando el VSR está más activo, su niño deberá recibir inyecciones de SYNAGIS. El profesional de la salud del niño le podrá decir cuándo empieza la temporada del VSR en su zona.
 - Su niño debe recibir su **primera inyección de SYNAGIS antes del inicio de la temporada del VSR** para ayudar a protegerlo antes de que el VSR se vuelva activo. Si la temporada ya ha empezado, el niño debe recibir su primera inyección de SYNAGIS lo más pronto posible para protegerlo cuando la exposición al virus es más probable.
 - **Es necesario repetir SYNAGIS cada 28-30 días durante la temporada del VSR.** Cada dosis de SYNAGIS ayuda a proteger al niño de enfermedades intensas causadas por el VSR durante aproximadamente un mes. **No falte a ninguna cita con el profesional de la salud de su niño.**
- **Si su niño pierde una inyección, hable con su profesional de la salud y programe otra inyección lo más pronto posible.**

Ch



- Su niño todavía podría desarrollar una enfermedad intensa por el VSR después de recibir SYNAGIS; hable con el profesional de la salud de su niño acerca de los síntomas para los cuales debe estar alerta. Aunque su niño tenga una infección por el VSR, debe seguir recibiendo las inyecciones de SYNAGIS programadas para ayudar a prevenir enfermedades intensas por nuevas infecciones por el VSR.
- Si su niño tiene ciertos tipos de cardiopatías y se somete a cirugía correctiva, es posible que su profesional de la salud deba darle una inyección adicional de SYNAGIS al niño poco después de la cirugía.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SYNAGIS?

Synagis puede causar graves efectos secundarios, incluyendo:

- Reacciones alérgicas intensas (pueden ocurrir después de cualquier dosis de SYNAGIS). Estas reacciones pueden tener peligro de muerte o causar la muerte.
 - o Véase "¿Quiénes no deben tomar SYNAGIS?" para ver una lista de señales y síntomas.
- Moretones inusuales o pequeños puntos rojos en la piel.

Llame al profesional de la salud del niño u obtenga ayuda médica enseguida si su niño sufre cualquiera de los efectos secundarios graves antes nombrados después de cualquier dosis de SYNAGIS.

Los efectos secundarios comunes de SYNAGIS incluyen:

- fiebre
- sarpullido

Otros posibles efectos secundarios incluyen reacciones en la piel alrededor de la zona donde se da la inyección (como enrojecimiento, hinchazón, calor o molestia).

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de SYNAGIS. Informe al profesional de la salud de su niño acerca de cualquier efecto secundario que moleste a su niño o que no desaparezca.

Llame a su médico para pedir consejo sobre los efectos secundarios.

abbvie

10258



¿Cuáles son los ingredientes de SYNAGIS?

Ingrediente Activo: palivizumab

Ingredientes Inactivos: cloruro, glicina e histidina

¿Qué es el VSR?

El Virus Sincicial Respiratorio (VSR) es un virus común que pasa fácilmente de una persona a otra. El VSR infecta a casi todos los niños en su segundo cumpleaños. En la mayoría de los niños, la infección por el VSR no suele ser peor que un resfrío fuerte. En algunos niños, la infección por el VSR puede causar enfermedades pulmonares graves (como neumonía y bronquiolitis) o problemas respiratorios, y es posible que los niños afectados deban ingresar en el hospital o requieran atención urgente.

Los niños que más probablemente desarrollen enfermedades intensas por el VSR (niños de alto riesgo) incluyen a los bebés prematuros (35 semanas o menos) o bebés que nacen con ciertos problemas del corazón o los pulmones.

Información general sobre SYNAGIS

A veces se recetan medicamentos para fines distintos a los que figuran en los prospectos de Información para el Paciente.

Si necesita mayor información sobre SYNAGIS, hable con su médico. Puede preguntar a su farmacéutico o médico por información sobre SYNAGIS que está escrita para profesionales de la salud.

Para mayor información, llamar al 5282-7200

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ch



10200



PROYECTO DE RÓTULO

SYNAGIS

PALIVIZUMAB 50 mg / 0,5 ml

PALIVIZUMAB 100 mg / 1 ml

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado (Inyección intramuscular)

Solución para inyección

Venta bajo receta archivada.

Industria Alemana

COMPOSICIÓN: Cada 0,5 ml de solución contiene: Palivizumab 50 mg; L- histidina, 1,95 mg; Glicina, 0,06 mg, ácido clorhídrico, c.s. para ajuste de pH; agua para inyectable, c.s.

Cada 1,0 ml de solución contiene: Palivizumab 100 mg; L- histidina, 3,9 mg; Glicina, 0,12 mg, Ácido clorhídrico, c.s. para ajuste de pH; Agua para inyectable, c.s.

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Según criterio médico, ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN: Synagis / Palivizumab se presenta en viales conteniendo 50 mg de palivizumab en 0,5 ml de solución y 100 mg de palivizumab en 1 ml de solución.

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° 47.774.

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 12 (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.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión: Enero 2014

Aprobado por Disposición 6191 de fecha 28/Ago/2014

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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



10258



PROYECTO DE PROSPECTO

SYNAGIS

PALIVIZUMAB 50 mg / 0,5 ml

PALIVIZUMAB 100 mg / 1 ml

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado (Inyección intramuscular)

Solución para inyección

Venta bajo receta archivada - Industria Alemana

COMPOSICIÓN

Cada 0,5 ml de solución contiene: Palivizumab 50 mg; L- histidina, 1,95 mg; Glicina, 0,06 mg, ácido clorhídrico, c.s. para ajuste de pH; agua para inyectable, c.s.

Cada 1,0 ml de solución contiene: Palivizumab 100 mg; L- histidina, 3,9 mg; Glicina, 0,12 mg, Ácido clorhídrico, c.s. para ajuste de pH; Agua para inyectable, c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticuerpo monoclonal contra el virus sincicial respiratorio.

DESCRIPCIÓN

Synagis/Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido a un epítopo 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 algodónera. 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 Sy-

Or


Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina


Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



10258



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 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 solución 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.

CONTRAINDICACIONES

Synagis/Palivizumab esta contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al Palivizumab o a alguno de 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 decla-

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7999
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

[Handwritten signature]

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Tel.: 54 11 4229 4243
Fax: 54 11 4229 4366

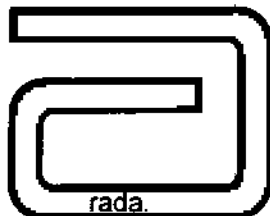


Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



10200



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

Estudio CHD: En este estudio sobre cardiopatías congénitas no se observaron diferencias medicamente 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

Handwritten signature

Handwritten signature

Handwritten signature

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Tel: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Buty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



10258

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

Ch

Mónica Yoshida
Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

María Alejandra Blanc

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

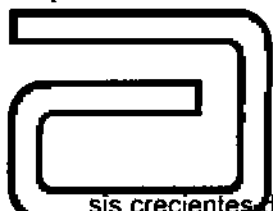


Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



10200



Los cultivos de las células 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 se presenta en viales de dosis única, de vidrio tipo I, incoloro, transparente, conteniendo 50 mg de palivizumab en 0,5 ml de solución y 100 mg de palivizumab en 1 ml de solución.

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° 47.774.

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 12 (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
Aprobado por Disposición 6191 de fecha 28/Ago/2014

Mónica Yoshida

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.
abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Maria Alejandra Blanc

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Tel.: 54 11 4229 4243
Fax: 54 11 4229 4366

CV

