



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000128-24-9

VISTO el expediente 1-47-2002-000128-24-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la autorización de cancelación de presentaciones, modificación de la indicación, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SYNAGIS/PALIVIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 47.774.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. la cancelación de las siguientes presentaciones para

la Especialidad Medicinal denominada SYNAGIS/PALIVIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 47.774: “Frasco ampolla conteniendo 50 mg de Palivizumab y Frasco ampolla conteniendo 100 mg de Palivizumab”.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. la modificación de la indicación para la Especialidad Medicinal denominada SYNAGIS/PALIVIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 47.774, la que quedará redactada de la siguiente manera: “Synagis® está indicado para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el virus sincicial respiratorio (VSR) en niños con alto riesgo de enfermedad por VSR: Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR. Niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses. Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa”.

ARTICULO 3°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. los nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SYNAGIS/PALIVIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 47.774 que constan como IF-2024-61764313-APN-DECBR#ANMAT e IF-2024-61764267-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.774 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 5°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000128-24-9

Mdg

rl

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.07.03 20:21:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.03 20:21:07 -03:00

Prospecto para prescribir

Synagis® **Palivizumab 50 mg/0,5 ml y 100mg/ml** Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

COMPOSICIÓN:

Synagis® 50 mg/0,5 ml:

Cada vial de 0,5 ml **Synagis®** contiene: 50 mg de palivizumab

Excipientes: histidina, glicina y agua para preparaciones inyectables

Synagis® 100 mg/ml:

Cada vial de 1 ml **Synagis®** contiene: 100 mg de palivizumab

Excipientes: histidina, glicina y agua para preparaciones inyectables

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Anticuerpo monoclonal contra el virus sincicial respiratorio

Código ATC: J06BD01

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Synagis® está indicado para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el virus sincicial respiratorio (VSR) en niños con alto riesgo de enfermedad por VSR:

- Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VSR.
- Niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.
- Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado, dirigido contra un epítipo del espacio antigénico A de la proteína de fusión del virus respiratorio sincicial (VSR). Este anticuerpo monoclonal humanizado está compuesto por secuencias de anticuerpo humano (95%) y murino (5%).

Tiene una potente actividad inhibitoria de la fusión y un efecto neutralizante frente a cepas de ambos subtipos, A y B, del VSR.

Se ha demostrado que concentraciones séricas de palivizumab alrededor de 30 microgramos/ml producen una reducción del 99% de la replicación pulmonar del VSR en el modelo de la rata del algodón.

Ensayos in vitro de actividad antiviral

Se evaluó la actividad antiviral de palivizumab en un ensayo de microneutralización en el que se incubaron concentraciones crecientes de anticuerpo con VSR antes de la adición de células epiteliales humanas HEp-2. Después de un periodo de incubación de 4-5 días, se midió el antígeno VSR en un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). El valor de neutralización (50% de concentración efectiva [EC50]) se expresó como la concentración de anticuerpo necesaria para reducir la detección de antígeno VSR un 50% comparado con células con infección viral sin tratar.

Palivizumab mostró valores de EC50 mediana de 0,65 µg/ml (media [desviación estándar] = 0,75 [0,53] µg/ml; n = 69, rango 0,07 – 2,89 µg/ml) y 0,28 µg/ml (media [desviación estándar] = 0,35 [0,23] µg/ml; n = 35, rango 0,03 – 0,88 µg/ml) contra aislados clínicos de VSR A y VSR B, respectivamente. La mayoría de los aislados clínicos de VSR analizados (n = 96) fueron recogidos de sujetos en los Estados Unidos.

Resistencias

Palivizumab se une a una región altamente conservada del dominio extracelular de la proteína F del VSR maduro, conocida como lugar antigénico II o lugar antigénico A, que engloba los aminoácidos del 262 al 275. En un análisis genotípico de 126 aislados clínicos de 123 niños que fallaron la inmunoprofilaxis, los VSR mutantes que mostraron resistencia a palivizumab (n = 8) mostraron cambios en aminoácidos de esta región de la proteína F. Las variaciones, tanto polimórficas como no polimórficas, de secuencias fuera del lugar antigénico A de la proteína F del VSR no tuvieron reflejo en la resistencia a la neutralización del VSR por palivizumab. Se identificaron en estos 8 aislados clínicos del VSR al menos una de las sustituciones asociadas a resistencia a palivizumab, N262D, K272E/Q, o S275F/L, con una frecuencia combinada de resistencia asociada a mutación del 6,3% en estos pacientes. Una revisión de los hallazgos clínicos no mostró una asociación entre cambios en la secuencia del lugar antigénico A y la gravedad de la enfermedad por VSR entre niños que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab que desarrollaron enfermedad del tracto respiratorio inferior por VSR. El análisis de 254 aislados clínicos de VSR recogidos de sujetos naïve a inmunoprofilaxis mostraron sustituciones asociadas a resistencia a palivizumab en 2 (1 con N262D y 1 con S275F), con una frecuencia de resistencia asociada a mutación del 0,79%.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos a palivizumab aproximadamente en el 1% de los pacientes en el ensayo IMpact-VSR durante el primer ciclo del tratamiento. Los títulos de anticuerpos fueron bajos y transitorios, ya que la situación se resolvió a pesar del uso continuado (primera y segunda estación) y no se pudieron detectar en 55 de 56 lactantes durante la segunda estación (incluyendo 2 casos con anticuerpos durante la primera estación). No se estudió la inmunogenicidad en el ensayo clínico de cardiopatía congénita. Se evaluaron los anticuerpos a Palivizumab en cuatro estudios adicionales en 4337 pacientes (en estos estudios se incluyeron niños nacidos en la semana 35 de gestación o menos y con 6 meses de edad o menos o con 24 meses de edad o menos con displasia broncopulmonar, o con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa) y se observaron en el 0%-1.5% de los pacientes en diferentes momentos del estudio. No se observó una asociación entre la presencia de anticuerpos y los efectos adversos. Por tanto, la respuesta de anticuerpos anti-fármaco parece no tener relevancia clínica.

Estudios con palivizumab liofilizado

En un ensayo de prevención controlado frente a placebo de profilaxis de la enfermedad por VSR (ensayo clínico IMpact-VSR) controlado con placebo y realizado en 1.502 niños de alto riesgo (1.002 con **Synagis**[®] y 500 con placebo), 5 dosis de 15 mg/kg administradas mensualmente redujeron la incidencia de hospitalización relacionada con VSR en un 55% (p<0,001). La tasa de hospitalización por VSR en el grupo placebo fue de 10,6%. Basándose en estos datos, la reducción absoluta del riesgo es del 5,8%, lo que significa que con cada 17 tratamientos se previene una hospitalización. La gravedad de la enfermedad por VSR en niños hospitalizados, no se vió afectada por la profilaxis con palivizumab, en términos de días de estancia en UCI por 100 niños y días de ventilación mecánica por 100 niños.

Un total de 222 niños participaron en dos ensayos independientes para evaluar la seguridad de palivizumab administrado durante una segunda estación de VSR. Ciento

tres niños recibieron mensualmente inyecciones de palivizumab por primera vez y 119 niños recibieron palivizumab durante dos estaciones consecutivas. No se observaron diferencias respecto a la inmunogenicidad entre los grupos en ninguno de los estudios. Sin embargo, como la eficacia de un segundo ciclo de palivizumab durante la siguiente estación de VSR no se ha investigado específicamente en un ensayo diseñado al efecto, la relevancia de estos datos en términos de eficacia es desconocida.

En un ensayo clínico abierto prospectivo se evaluaron la farmacocinética y la inmunogenicidad después de la administración de 6 dosis de palivizumab dentro de una sola estación de VSR. Los datos farmacocinéticos indicaron que se alcanzaron niveles medios de palivizumab adecuados en los 14 niños para los que se disponía de datos sobre las concentraciones séricas mínimas a los 30 días después de la sexta dosis (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*). No se observaron elevaciones significativas del título de anticuerpos anti-palivizumab en estos 14 participantes. Se detectaron niveles bajos transitorios de anticuerpos anti-palivizumab en un niño después de la segunda dosis de palivizumab, que descendieron a niveles indetectables a la quinta y séptima dosis.

En un ensayo clínico controlado con placebo en 1.287 pacientes \leq 24 meses de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (639 **Synagis**[®]; 648 placebo), 5 dosis mensuales de 15 mg/kg de **Synagis**[®] redujeron la incidencia de hospitalizaciones por VSR en un 45% ($p=0,003$) (estudio de cardiopatía congénita). Los grupos estuvieron equilibrados entre pacientes cianóticos y acianóticos. La tasa de hospitalización por VSR fue del 9,7% en el grupo placebo y del 5,3% en el grupo tratado con **Synagis**[®]. Las variables secundarias de eficacia mostraron reducciones significativas en el grupo tratado con **Synagis**[®] comparado con placebo en cuanto a días totales de hospitalización por VSR (56% de reducción, $p=0,003$) y total de días VSR con oxígeno suplementario aumentado (reducción del 73%, $p=0,014$) por 100 niños.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional en niños pequeños con enfermedades cardíacas congénitas hemodinámicamente significativas (ECCHS) comparando la aparición de acontecimientos adversos graves primarios (PSAEs: infección, arritmia y muerte) entre aquellos que recibieron profilaxis de **Synagis**[®] (1009) y los que no (1009), emparejados por edad, tipo de lesión cardíaca y con una intervención quirúrgica correctora previa. La incidencia de arritmia y muerte (dentro de estos acontecimientos adversos graves primarios PSAEs) fue similar en niños que recibieron profilaxis y los que no. La incidencia de infección (dentro de estos acontecimientos adversos graves primarios PSAEs) fue menor en aquellos niños que habían recibido profilaxis comparados con los que no la habían recibido. El resultado del estudio indica que no aumenta el riesgo de infección grave, arritmia grave o muerte en niños con enfermedades cardíacas congénitas hemodinámicamente significativas (HSCHD) asociado a la profilaxis con **Synagis**[®], al comparar niños que la recibieron con otros que no.

Estudios con palivizumab líquido

Se llevaron a cabo dos estudios clínicos para comparar de forma directa las formulaciones líquidas y liofilizadas de palivizumab. En el primer estudio, los 153 niños prematuros recibieron ambas formulaciones en secuencias diferentes. En el segundo estudio, 211 y 202 niños prematuros o con enfermedad pulmonar crónica recibieron palivizumab líquido o liofilizado, respectivamente. En dos estudios adicionales, se utilizó palivizumab líquido como control activo (3.918 sujetos pediátricos) de un anticuerpo monoclonal en investigación para la profilaxis de la enfermedad por VSR grave en niños prematuros o niños con displasia broncopulmonar o enfermedades cardíacas congénitas hemodinámicamente significativas, (para más detalles de estos dos estudios ver más adelante). La frecuencia total y distribución de reacciones adversas, de

interrupción del tratamiento con el medicamento de estudio debido a reacciones adversas, y de muertes notificadas en estos estudios, fueron consistentes con aquellos obtenidos en los estudios de desarrollo con la formulación liofilizada. No hubo muertes que se considerasen relacionadas con palivizumab y no se identificaron nuevas reacciones adversas en estos estudios.

Niños prematuros y niños con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad (EPCP): este ensayo, llevado a cabo en 347 centros en América del norte, Europa y otros 10 países, estudió pacientes de 24 meses de edad o menores con EPCP y pacientes nacidos prematuros (gestación igual o menor de 35 semanas) con una edad de 6 meses o menor en el momento de incorporación al estudio. En este ensayo se excluyeron los pacientes con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa (EECHS) que fueron estudiados en un ensayo aparte. En este ensayo, se aleatorizaron los pacientes para recibir 5 inyecciones mensuales de 15 mg/kg de palivizumab líquido (N=3.360) que se utilizó como control activo de un anticuerpo monoclonal en investigación (3.329). Los pacientes se sometieron a un seguimiento de seguridad y eficacia durante 150 días. El 98% de los pacientes que recibieron palivizumab completaron el estudio y el 97% recibieron las 5 inyecciones. El objetivo primario fue la incidencia de hospitalización por VSR. Las hospitalizaciones por VSR se dieron en 62 de los 3.306 pacientes (1,9%) del grupo tratado con palivizumab. La tasa de hospitalización por VSR en pacientes incluidos con un diagnóstico de EPCP fue 28/723 (3,9%) y en pacientes incluidos con diagnóstico de prematuridad sin EPCP fue de 34/2.583 (1,3%).

Estudio ECC 2: este ensayo, realizado en 162 centros en Norte América, Europa y 4 otros países a lo largo de 2 estaciones de VSR, estudió pacientes de hasta 24 meses de edad con ECC hemodinámicamente significativa. En este ensayo, los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria para recibir 5 inyecciones mensuales de palivizumab líquido 15 mg/kg (N=612) que se utilizó como control activo de un anticuerpo monoclonal en investigación (N0624). Los sujetos se estratificaron por lesión cardíaca (cianóticos vs. otros) y se sometieron a un seguimiento de seguridad y eficacia durante 150 días. El 97% de los pacientes que recibieron palivizumab completaron el estudio y el 95% recibieron las 5 inyecciones. El objetivo primario fue un resumen de reacciones adversas y reacciones adversas graves y el objetivo secundario fue la incidencia de hospitalización por VSR. La incidencia de hospitalización por VSR fue de 16 de 612 (2,6%) en el grupo de palivizumab.

Propiedades farmacocinéticas

Formulación liofilizada de palivizumab

En los ensayos realizados en voluntarios adultos, el perfil farmacocinético de palivizumab fue similar al de un anticuerpo IgG1 humano, con respecto al volumen de distribución (media 57 ml/kg) y a la semivida de eliminación (media 18 días). En ensayos clínicos de prevención en una población de prematuros y niños con displasia broncopulmonar, la semivida de palivizumab fue de 20 días. Con dosis intramusculares mensuales de 15 mg/kg se alcanzaron unas concentraciones séricas mínimas medias aproximadas a los 30 días de 40 microgramos/ml después de la primera inyección, de 60 microgramos /ml después de la segunda inyección y de 70 microgramos /ml después de la tercera y cuarta inyección. En el ensayo de cardiopatía congénita, con dosis intramusculares de 15 mg/kg administradas mensualmente se alcanzaron unas concentraciones séricas mínimas medias a los 30 días de aproximadamente 55 microgramos /ml después de la primera inyección y aproximadamente 90 microgramos /ml después de la cuarta inyección.

En el ensayo prospectivo abierto que evaluó la farmacocinética con la administración de 6 dosis intramusculares mensuales de 15 mg/kg de palivizumab, las concentraciones

séricas mínimas medias a los 30 días fueron aproximadamente 40 µg/ml tras la primera dosis, 120 µg/ml tras la cuarta dosis y 140 µg/ml tras la sexta dosis.

Entre 139 niños del ensayo de cardiopatía congénita que recibieron palivizumab y que estuvieron sometidos a circulación extracorpórea, para los que se dispuso de muestras séricas emparejadas, la concentración sérica media de palivizumab fue aproximadamente 100 microgramos/ml antes de la circulación extracorpórea y disminuyó aproximadamente a 40 microgramos/ml después.

Formulación líquida de palivizumab

Se compararon la farmacocinética y seguridad de la formulación líquida de palivizumab y de la formulación liofilizada de palivizumab en un ensayo cruzado con 153 niños de 6 meses de edad o menores con un historial de prematuridad (35 semanas de gestación o menos). El resultado de este estudio indicó que las concentraciones séricas de palivizumab eran similares entre la formulación líquida y liofilizada y se demostraba la bioequivalencia de las formulaciones líquidas y liofilizadas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicología de dosis única en monos cinomolgos (dosis máxima 30 mg/kg), en conejos (dosis máxima 50 mg/kg) y en ratas (dosis máxima 840 mg/kg). No se observaron hallazgos significativos.

En los estudios realizados en roedores no hubo ningún indicio de aumento de la replicación del VSR, o de patología inducida por VSR o generación de mutantes de escape del virus en presencia de palivizumab, en las condiciones experimentales elegidas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada de palivizumab es de 15 mg/kg de peso, administrada una vez al mes durante los períodos previstos en que exista riesgo de infección por VSR en la comunidad.

El volumen de palivizumab (expresado en ml) que debe administrarse una vez al mes se calcula multiplicando el peso del paciente (en Kg) por 0,15.

Cuando sea posible, la primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación del VSR. Las dosis siguientes deben administrarse mensualmente durante la estación del VSR. No se ha establecido la eficacia de palivizumab a dosis diferentes de 15 mg por kg o en administraciones que difieran de la mensual durante la estación del VSR.

La mayoría de la experiencia clínica, incluyendo los ensayos clínicos en fase III con palivizumab, se ha obtenido administrando 5 inyecciones durante una estación (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*). Se dispone de datos, aunque escasos, con más de 5 dosis (ver secciones *Reacciones Adversas*, *Propiedades farmacodinámicas*, *Propiedades farmacocinéticas*).

Para reducir el riesgo de una nueva hospitalización, se recomienda seguir administrando palivizumab mensualmente durante toda la estación a los niños hospitalizados con VSR que ya lo estén recibiendo.

Para los niños sometidos a bypass cardiaco, se recomienda que tan pronto como se recuperen de la intervención quirúrgica se administre una inyección de palivizumab de 15 mg/kg de peso corporal para asegurar que se alcanzan niveles plasmáticos

adecuados de palivizumab. En niños en que persista un alto riesgo de enfermedad por VSR, las dosis posteriores deben seguir administrándose mensualmente durante el resto de la estación de VSR (ver sección *Propiedades farmacocinéticas*).

Modo de administración

Palivizumab se administra por vía intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe utilizarse rutinariamente como lugar de inyección ya que se puede dañar el nervio ciático. La administración de la inyección se debe realizar utilizando la técnica aséptica estándar.

Los volúmenes de inyección superiores a 1 ml deben administrarse como una dosis independiente.

Synagis[®] solución inyectable es una formulación lista para usar.

No diluya el producto.

No agite el vial.

Tanto el vial de 0,5 ml como el de 1 ml contienen un sobrellenado para permitir la extracción de 50 mg o 100 mg, respectivamente.

Para administrar, eliminar la parte de la lengüeta de la tapa del vial y limpiar el tapón de con etanol 70% o equivalente. Introduzca la aguja en el vial y extraiga a la jeringa el volumen apropiado de solución.

Palivizumab solución inyectable no contiene conservantes, es para un único uso y debe administrarse inmediatamente tras extraer la dosis a la jeringa.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Se han notificado reacciones alérgicas, incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, después de la administración de palivizumab. En algunos casos, se han notificado muertes (ver sección *Reacciones Adversas*).

Cuando se administre palivizumab, se debe disponer de modo inmediato, de medicamentos para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico.

Una infección aguda moderada o grave, o una enfermedad febril pueden justificar el retraso en la administración de palivizumab, a no ser que, en opinión del médico, este retraso suponga un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, como por ejemplo una infección leve del tracto respiratorio superior, normalmente no es motivo para retrasar la administración de palivizumab.

Palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier problema de coagulación.

La eficacia de un segundo ciclo de palivizumab durante la siguiente estación de VSR no ha sido expresamente investigada en un ensayo clínico diseñado al efecto. No se puede excluir un posible aumento del riesgo de infección por el VSR en la siguiente estación después de haber recibido un ciclo con palivizumab, ya que los datos de los ensayos realizados al respecto no son concluyentes.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

No se han realizado estudios específicos de interacción con otros medicamentos. En el ensayo Fase III Impact-VSR en prematuros y en niños con displasia broncopulmonar, en el grupo placebo y en el de palivizumab fue similar la proporción de pacientes que recibieron las vacunas infantiles habituales, la vacuna de la gripe, broncodilatadores o corticoides, y no se observó un aumento de las reacciones adversas entre los pacientes a los que se administraron estos agentes.

El anticuerpo monoclonal es específico para el VSR, por lo que no se espera que el palivizumab interfiera con la respuesta inmune a las vacunas.

Palivizumab puede interferir con algunas pruebas inmunológicas para el diagnóstico del VSR, como algunos ensayos basados en la detección de antígenos. Además, Palivizumab inhibe la replicación viral en cultivos celulares y, por tanto, puede también interferir con análisis de cultivos virales. Palivizumab no interfiere con los análisis que se basan en la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa. La interferencia con los análisis puede conducir a falsos negativos en el resultado de pruebas diagnósticas para el VSR. Por lo tanto, los resultados de las pruebas diagnósticas deberían usarse conjuntamente con los hallazgos clínicos para guiar la toma de decisiones médicas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No procede. **Synagis**[®] no está indicado para su uso en adultos. No hay datos disponibles en fertilidad, embarazo y lactancia.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas

No procede.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves que se dan con palivizumab son anafilaxis y otras reacciones agudas de hipersensibilidad. Las reacciones adversas más frecuentes que ocurren con palivizumab son fiebre, erupción y reacciones en el lugar de la inyección.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas tanto clínicas como anomalías de pruebas de laboratorio, se enumeran clasificadas por sistemas y órganos, y frecuencia: (muy frecuentes $\geq 1/10$; frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Los datos proceden de ensayos realizados en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita.

Las reacciones adversas identificadas a través del sistema de vigilancia poscomercialización se notifican voluntariamente desde una población de tamaño incierto; no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a palivizumab. La frecuencia para estas RAMS como se presentan en la siguiente tabla se han estimado usando los datos de seguridad de los ensayos clínicos de registro. No se observaron diferencias en la incidencia de

estas reacciones en los ensayos entre los grupos de palivizumab y placebo y las reacciones no estuvieron relacionadas con el fármaco.

Reacciones adversas en ensayos clínicos* y notificaciones poscomercialización en pacientes pediátricos.		
Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	RAM
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia [#]
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Anafilaxis, shock anafiláctico (en algunos casos se han notificado muertes.) [#]
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Convulsión. [#]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Apnea [#]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre
	Frecuentes	Reacción en el punto de inyección

*Para la descripción completa del ensayo ver sección *Propiedades farmacodinámicas*.

[#] RAM identificadas en la vigilancia posautorización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Experiencia poscomercialización

Tras la comercialización del medicamento se evaluaron las reacciones adversas graves registradas por notificación espontánea durante el tratamiento con palivizumab entre los años 1998 y 2002, cubriendo cuatro estaciones de VSR. Se recibieron un total de 1.291 notificaciones de reacciones adversas graves en pacientes a los que palivizumab se había administrado tal como está indicado y la duración del tratamiento se limitó a una estación. Sólo en 22 de estas notificaciones el inicio de la reacción adversa se produjo tras administrar la sexta dosis o posteriores (15 después de la sexta dosis, 6 después de la séptima y 1 después de la octava). Estas reacciones adversas son de naturaleza similar a las observadas después de las cinco dosis iniciales.

La pauta de tratamiento con palivizumab y las reacciones adversas se monitorizaron en un grupo de casi 20.000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento entre 1998 y 2000. 1.250 lactantes de este grupo recibieron 6 inyecciones, 183 niños recibieron 7 inyecciones, y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones. Las reacciones adversas observadas en los pacientes después de la sexta dosis o posteriores fueron similares en naturaleza y frecuencia a los observados después de las 5 dosis iniciales.

En un estudio pequeño prospectivo abierto de 14 sujetos, que recibieron 6 dosis, las reacciones adversas notificadas fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de palivizumab.

En un estudio observacional, poscomercialización, a partir de una base de datos, se observa un pequeño aumento en la frecuencia de asma entre los pacientes prematuros tratados con palivizumab; sin embargo, la relación causal es incierta.

Reporte de sospecha de reacciones adversas:

El reporte de la sospecha de reacciones adversas luego de la autorización de un producto medicinal es importante. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto médico. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa sospechosa.

“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”

SOBREDOSIS:

En los ensayos clínicos, tres niños recibieron una sobredosis de más de 15 mg/kg. Estas dosis fueron 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg y 22,27 mg/kg, sin que se observaran consecuencias médicas.

Se han notificado sobredosis procedentes de la experiencia poscomercialización, con dosis de hasta 85 mg/kg y, en algunos casos, se han notificado reacciones adversas que no diferían de las observadas con la dosis de 15 mg/kg (ver sección *Reacciones Adversas*). En caso de sobredosis, se recomienda controlar al paciente para detectar posibles signos o síntomas de reacciones adversas y establecer inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez”: (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional “Profesor Dr. Alejandro Posadas”: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

Vial de un uso único de 3 ml de capacidad conteniendo: 50 mg de palivizumab en 0,5 ml de solución inyectable, o conteniendo 100 mg de palivizumab en 1 ml de solución inyectable.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar en heladera (entre 2 °C-8 °C).

No congelar.

Conservar en el vial en el envase original para protegerlo de la luz.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaboración y acondicionamiento primario en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Birkendorfer Strasse 65, Biberach A.D.R. 88397, Biberach, Alemania.

Acondicionamiento secundario en: Abbvie S.R.L., SR 148 Pontina Km 52 Snc., 04011, Campoverde Di Aprilia, Italia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Avda Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, B1629, Pilar, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.774. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Synagis® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto SYNAGIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.12 09:29:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.12 09:29:36 -03:00

Información para el paciente

Synagis® **Palivizumab 50 mg/0,5 ml y 100mg/ml** Solución Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo reciba este medicamento, porque contiene información importante para usted y para su hijo

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4: *Posibles efectos adversos*.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Synagis®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre **Synagis®** a su hijo
3. Cómo se administrará **Synagis®** a su hijo.
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Synagis®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Synagis® y para qué se utiliza

Synagis® contiene como principio activo un anticuerpo monoclonal llamado palivizumab, que actúa específicamente contra el virus sincicial respiratorio (VSR).

Su hijo tiene un alto riesgo de contraer una infección por el virus sincicial respiratorio.

Los niños que son más susceptibles a contraer una enfermedad grave por el VSR (niños de alto riesgo) incluyen bebés nacidos prematuramente a las 35 semanas de gestación o antes) o bebés con determinados problemas de corazón o pulmón.

Synagis® es un medicamento que se utiliza para proteger a su hijo frente a esta grave enfermedad provocada por el VSR.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre Synagis® a su hijo

Su hijo no debe recibir Synagis®

Si es alérgico a palivizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6). Los signos y síntomas de una reacción alérgica grave pueden incluir:

- sarpullido grave, urticaria o picor en la piel
- hinchazón de labios, lengua y cara
- cierre de garganta, dificultad para tragar
- respiración difícil, rápida o irregular
- color azulado en la piel, labios o debajo de las uñas
- debilidad o flacidez muscular
- caída de la presión sanguínea
- pérdida de consciencia

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con **Synagis®**

- si su hijo se encuentra enfermo, informe a su médico, ya que puede ser necesario retrasar la administración de **Synagis®**.
- si su hijo tiene cualquier problema de coagulación, ya que Synagis se inyecta normalmente en el muslo.

Página 1 de 3

Otros medicamentos y Synagis®

No se ha observado que **Synagis®** interacte con otros medicamentos. Sin embargo, antes de la administración de **Synagis®**, informe a su médico de todos los medicamentos que está tomando su hijo.

3. Cómo se administrará Synagis® a su hijo

Siga exactamente las instrucciones de administración de **Synagis®** indicadas por su médico. Si tiene dudas, consulte a su médico.

¿Con qué frecuencia se administrará **Synagis®** a su hijo?

Synagis® se debe administrar en dosis de 15 mg/kg del peso corporal, una vez al mes durante el tiempo que exista riesgo de infección por VSR. Para la mejor protección de su hijo, es necesario seguir las instrucciones del médico sobre cuando recibir las siguientes dosis de **Synagis®**.

Si su hijo se somete a una operación cardiaca (intervención quirúrgica con circulación extracorpórea), se le administrará una dosis adicional de **Synagis®** después de la operación quirúrgica. En lo sucesivo se continuará con el programa inicial de inyección.

¿Cómo recibirá **Synagis®** su hijo?

Synagis® se debe administrar a su hijo mediante inyección en el músculo, normalmente en la parte externa del muslo.

¿Qué debe hacer si no se le ha administrado una dosis de **Synagis®**?

Si se ha saltado una dosis, debe hablar lo antes posible con el médico de su hijo. Cada inyección de **Synagis®** puede proteger a su hijo alrededor de un mes antes de que se necesite otra dosis.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, **Synagis®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen.

Synagis® puede producir efectos adversos graves incluyendo:

- reacciones alérgicas graves (tales reacciones pueden ser potencialmente mortales o mortales (ver "Su hijo no debe recibir **Synagis®**" para consultar la lista de signos y síntomas).
- contusiones inusuales o grupos de pequeñas manchas rojas en la piel.

Llame a su médico o busque ayuda médica inmediatamente si su hijo presenta alguno de los efectos adversos graves incluidos arriba después de recibir una dosis de **Synagis®**.

Efectos adversos adicionales

Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes):

- sarpullido
- fiebre

Frecuentes (entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- dolor, enrojecimiento o hinchazón en el punto de inyección
- pausas en la respiración u otras dificultades respiratorias

Poco frecuentes (menos de 1 de cada 100 pacientes):

- convulsiones
- urticaria

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“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”

Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar Synagis®

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Synagis®

Synagis® 50 mg/0,5 ml:

Cada vial de 0,5 ml **Synagis®** contiene: 50 mg de palivizumab

Excipientes: histidina, glicina y agua para preparaciones inyectables

Synagis® 100 mg/ml:

Cada vial de 1 ml **Synagis®** contiene: 100 mg de palivizumab

Excipientes: histidina, glicina y agua para preparaciones inyectables

Aspecto de Synagis® y contenido del envase

Synagis® solución inyectable es una solución transparente y ligeramente opalescente y está disponible en viales de 0,5 ml o 1 ml.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaboración y acondicionamiento primario en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Birkendorfer Strasse 65, Biberach A.D.R. 88397, Biberach, Alemania.

Acondicionamiento secundario en: Abbvie S.R.L., SR 148 Pontina Km 52 Snc., 04011, Campoverde Di Aprilia, Italia

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Avda Sargento Mayor Cayetano Beliera N° 3025, B1629, Pilar, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.774. Director Técnico: Juan Martín Sauné – Farmacéutico.

Synagis® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente SYNAGIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.12 09:29:33 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.12 09:29:33 -03:00