

**PUNTOS IMPORTANTES DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**

Estos puntos importantes no incluyen toda la información necesaria para usar SYNAGIS de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de SYNAGIS.

**SYNAGIS® (palivizumab) en inyección para uso intramuscular**  
**Aprobación inicial en los EE. UU.: 1998**

**INDICACIONES Y USO**

Synagis es un anticuerpo monoclonal inhibidor de la proteína F del virus respiratorio sincicial (VRS) indicado para la prevención de la enfermedad grave de las vías respiratorias bajas provocada por el virus respiratorio sincicial (VRS) en pacientes pediátricos:

- que nacieron prematuros (con 35 semanas de gestación o menos) y que tienen 6 meses o menos al comienzo de la temporada del VRS;
- con displasia broncopulmonar (DBP), que requirió tratamiento médico en los últimos 6 meses, y que tienen 24 meses o menos al comienzo de la temporada del VRS;
- con una cardiopatía congénita (CC) y que tienen 24 meses o menos al comienzo de la temporada del VRS.

Limitaciones de uso: No se establecieron la seguridad ni la eficacia de Synagis para el tratamiento de la enfermedad causada por el VRS. (1)

**DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

15 mg por kg de peso corporal, administrados por vía intramuscular antes de que comience la temporada del VRS, y las dosis restantes se administran mensualmente durante la temporada del VRS. (2.1)

Los niños que tienen bypass cardiopulmonar deben recibir una dosis adicional de Synagis lo antes posible después del procedimiento de bypass cardiopulmonar (incluso si transcurrió menos de un mes desde la dosis anterior). Luego, las dosis deben administrarse mensualmente según lo programado. (2.1, 12.3)

**FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

Viales de solución líquida de dosis únicas: 50 mg por 0.5 ml y 100 mg por 1 ml. (3)

**CONTRAINDICACIONES**

Reacción de hipersensibilidad significativa previa a Synagis. (4)

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- Se informaron anafilaxia y choque anafiláctico (incluidos casos mortales) y otras reacciones de hipersensibilidad agudas severas. Interrumpir permanentemente el uso de Synagis y administrar medicamentos adecuados si se presentan estas reacciones. (5.1)
- Como sucede con cualquier inyección intramuscular, Synagis debe administrarse con precaución a niños con trombocitopenia o con cualquier otro trastorno de coagulación. (5.2)
- El palivizumab puede interferir en las pruebas inmunológicas de diagnóstico del VRS, por ejemplo, en algunos ensayos basados en la detección de antígenos. (5.3, 12.4)

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas que se presentan con una frecuencia del 10 % o más y de al menos un 1 % por sobre el placebo son fiebre y sarpullido. (6.1)

**Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con MedImmune llamando al 1-877-633-4411 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088, o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

No se establecieron la seguridad ni la eficacia en niños de más de 24 meses al comienzo de la administración. (8.4)

**Consulte la Sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.**

Revisado: 05/2017

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\***

- 1 INDICACIONES Y USO**
- 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**
  - 2.1 Información de dosificación
  - 2.2 Instrucciones de administración
- 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**
- 4 CONTRAINDICACIONES**
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
  - 5.1 Reacciones de hipersensibilidad
  - 5.2 Trastornos de coagulación
  - 5.3 Interferencia en la prueba de diagnóstico del VRS
  - 5.4 Tratamiento de la enfermedad causada por el VRS
  - 5.5 Administración adecuada
- 6 REACCIONES ADVERSAS**
  - 6.1 Experiencia en estudios clínicos
  - 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
  - 8.1 Embarazo
  - 8.2 Lactancia
  - 8.4 Uso pediátrico
- 10 SOBREDOSIS**
- 11 DESCRIPCIÓN**
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
  - 12.1 Mecanismo de acción
  - 12.3 Farmacocinética
  - 12.4 Microbiología
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
  - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
- 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

\*No figuran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA****1 INDICACIONES Y USO**

Synagis está indicado para la prevención de la enfermedad grave de las vías respiratorias bajas provocada por el virus respiratorio sincicial (VRS) en pacientes pediátricos:

- que nacieron prematuros (con 35 semanas de gestación o menos) y que tienen 6 meses o menos al comienzo de la temporada del VRS;
- con displasia broncopulmonar (DBP), que requirió tratamiento médico en los últimos 6 meses, y que tienen 24 meses o menos al comienzo de la temporada del VRS;
- con una cardiopatía congénita (CC) y que tienen 24 meses o menos al comienzo de la temporada del VRS (*consulte la sección Estudios clínicos [14]*).

Limitaciones de uso:

No se establecieron la seguridad ni la eficacia de Synagis para el tratamiento de la enfermedad causada por el VRS (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4]*).

**2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN****2.1 Información de dosificación**

La dosis recomendada de Synagis es de 15 mg por kg de peso corporal administrados mensualmente mediante una inyección intramuscular. La primera dosis de Synagis debe administrarse antes de que comience la temporada del VRS, y las dosis restantes deben administrarse mensualmente durante toda la temporada del VRS. Los niños que desarrollan una infección por el VRS deben continuar recibiendo dosis mensuales durante toda la temporada del VRS. Por lo general, la temporada del VRS en el hemisferio norte comienza

en noviembre y dura hasta abril, pero en algunas comunidades puede comenzar antes o durar un tiempo más.

Los niveles séricos de Synagis disminuyen después de un bypass cardiopulmonar (*consulte la sección Farmacología clínica [12.3]*). Los niños que tienen bypass cardiopulmonar deben recibir una dosis adicional de Synagis lo antes posible después del procedimiento de bypass cardiopulmonar (incluso si transcurrió menos de un mes desde la dosis anterior). Luego, las dosis deben administrarse mensualmente según lo programado.

No se estableció la eficacia de Synagis en dosis inferiores a 15 mg por kg ni en dosis administradas con menos frecuencia que la administración mensual durante la temporada del VRS.

**2.2 Instrucciones de administración**

- **NO DILUIR EL PRODUCTO.**
- **NO SACUDIR NI AGITAR VIGOROSAMENTE EL VIAL.**
- Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración. No se debe utilizar ningún vial que presente partículas o decoloración.
- Mediante técnicas asépticas, coloque una aguja estéril en una jeringa estéril. Retire la tapa desprendible del vial de Synagis y limpie el tapón de goma con desinfectante (p. ej., alcohol isopropílico al 70 %). Inserte la aguja en el vial y extraiga un volumen adecuado de solución hacia el interior de la jeringa. La administración debe realizarse inmediatamente después de extraer la dosis dentro de la jeringa.

- Synagis debe administrarse en una dosis de 15 mg por kg por vía intramuscular mediante una técnica aséptica, preferentemente en la parte anterolateral del muslo. No debe usarse el músculo glúteo rutinariamente como lugar de inyección debido al riesgo de dañar el nervio ciático. La dosis (volumen de inyección en ml) por mes = peso del paciente (kg) x 15 mg por kg ÷ 100 mg por ml de Synagis. Los volúmenes de inyección que superen 1 ml deben administrarse en una dosis dividida.
- Synagis se suministra en un vial de dosis única y no contiene conservantes. No vuelva a perforar el vial luego de retirar el fármaco; deseche la cantidad no usada. Administre una sola dosis por vial.
- Use jeringas y agujas estériles descartables. A fin de prevenir la transmisión de los virus de la hepatitis o de otros agentes infecciosos de una persona a otra, NO reutilice las jeringas ni las agujas.

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Viales de solución líquida de dosis únicas: 50 mg por 0.5 ml y 100 mg por 1 ml.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Synagis está contraindicado en niños que tuvieron una reacción de hipersensibilidad significativa previa a Synagis (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1]*).

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Se informaron casos de anafilaxia y choque anafiláctico, incluidos casos mortales, luego de la exposición inicial o la reexposición a Synagis. También se informaron otras reacciones de hipersensibilidad agudas, que pueden ser severas, con la exposición inicial o la reexposición a Synagis. Los signos y síntomas pueden incluir urticaria, prurito, angioedema, disnea, insuficiencia respiratoria, cianosis, hipotonía, hipotensión y falta de respuesta. Se desconoce la relación entre estas reacciones y el desarrollo de anticuerpos contra Synagis. Si se produce una reacción de hipersensibilidad significativa con Synagis, su uso se debe interrumpir permanentemente. Si ocurre anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad significativa, administre los medicamentos adecuados (p. ej., epinefrina) y proporcione la atención complementaria que sea necesaria. Si se presenta una reacción de hipersensibilidad leve, se debe aplicar el criterio clínico respecto de volver a administrar Synagis con precaución.

#### 5.2 Trastornos de coagulación

Synagis es para uso intramuscular únicamente. Como sucede con cualquier inyección intramuscular, Synagis debe administrarse con precaución a niños con trombocitopenia o con cualquier otro trastorno de coagulación.

#### 5.3 Interferencia en la prueba de diagnóstico del VRS

El palivizumab puede interferir en las pruebas inmunológicas de diagnóstico del VRS, por ejemplo, en algunos ensayos basados en la detección de antígenos. Además, el palivizumab inhibe la replicación viral en el cultivo celular y, por lo tanto, también puede interferir en los ensayos de cultivo viral. El palivizumab no interfiere en los ensayos basados en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. La interferencia en los ensayos podría provocar resultados falsos negativos en la prueba de diagnóstico del VRS. Por lo tanto, los resultados de la prueba de diagnóstico, si se obtienen, deben usarse en conjunto con los hallazgos clínicos para guiar las decisiones médicas (*consulte la sección Microbiología [12.4]*).

#### 5.4 Tratamiento de la enfermedad causada por el VRS

No se establecieron la seguridad ni la eficacia de Synagis para el tratamiento de la enfermedad causada por el VRS.

#### 5.5 Administración adecuada

El vial de dosis única de Synagis no contiene conservantes. Se debe administrar Synagis inmediatamente después de extraer la dosis del vial. No se debe volver a perforar el vial. Deseche la cantidad no usada.

### 6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más graves que se presentaron con Synagis son anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad agudas (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1]*).

#### 6.1 Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco. Además, es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos abajo reflejan la exposición a Synagis (n = 1639) en comparación con placebo (n = 1143) en niños de 3 días a 24.1 meses de edad con riesgo alto de ser hospitalizados por el VRS en dos ensayos clínicos. El ensayo 1 se realizó durante una sola temporada del VRS y estudió en total a 1502 niños de 24 meses o menos con DBP o bebés prematuros (35 semanas de gestación o menos) que tenían 6 meses o menos cuando ingresaron en el estudio. El ensayo 2 se realizó durante cuatro temporadas consecutivas en un total de 1287 niños de 24 meses o menos con una cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

En los ensayos 1 y 2 combinados, se informaron fiebre y sarpullido con más frecuencia en los pacientes que recibieron Synagis que en los pacientes que recibieron placebo: 27 % en comparación con el 25 %, y 12 % en comparación con el 10 %, respectivamente. Las reacciones adversas observadas en el estudio cruzado de 153 pacientes, en el que se compararon la formulación líquida y la formulación liofilizada, fueron comparables para las dos formulaciones y fueron similares a las observadas con Synagis en los ensayos 1 y 2.

### Immunogenicidad

En el ensayo 1, la incidencia de anticuerpos contra palivizumab después de la cuarta inyección fue del 1.1 % en el grupo de placebo y del 0.7 % en el grupo de Synagis. En los niños que recibieron Synagis en una segunda temporada, uno de los cincuenta y seis niños tuvo reactividad de títulos baja y transitoria. Esta reactividad no estuvo asociada a eventos adversos ni a ninguna alteración en las concentraciones séricas. En el ensayo 2, no se evaluó la inmunogenicidad.

Se realizó un ensayo con niños prematuros de alto riesgo de 24 meses o menos para evaluar la inmunogenicidad de la formulación liofilizada de Synagis (usada en los ensayos 1 y 2 anteriores) y la formulación líquida de Synagis. Trescientos setenta y nueve niños contribuyeron al análisis posterior a la dosis final de 4 a 6 meses. La tasa de anticuerpos contra el palivizumab en este punto temporal fue baja en ambos grupos de formulación (no se detectaron anticuerpos contra el palivizumab en ningún sujeto en el grupo de la formulación líquida, pero se detectaron en un sujeto en el grupo de la formulación liofilizada [0.5 %], con una tasa global del 0.3 % para ambos grupos de tratamiento combinados).

Estos datos reflejan el porcentaje de niños que tuvieron resultados que se consideraron positivos para anticuerpos contra palivizumab en un ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) y dependen en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

El ELISA tiene limitaciones sustanciales para detectar anticuerpos contra palivizumab en presencia de palivizumab. Las muestras para inmunogenicidad evaluadas con el ELISA probablemente contenían palivizumab en niveles que pueden interferir en la detección de anticuerpos contra el palivizumab.

Se usó un ensayo de inmunogenicidad basado en luminiscencia electroquímica (electrochemical luminescence, ECL), con una tolerancia más alta a la presencia de palivizumab en comparación con el ELISA, para evaluar la presencia de anticuerpos contra el palivizumab en las muestras de los sujetos de dos ensayos clínicos adicionales. Las tasas de resultados positivos para anticuerpos contra el palivizumab en estos ensayos fueron del 1.1 % y del 1.5 %.

#### 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Synagis. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente y provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** trombocitopenia severa (recuento plaquetario inferior a 50,000 por microlitro).

**Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:** reacciones en el lugar de la inyección.

La escasa información de los informes posteriores a la comercialización sugiere que, en una sola temporada del VRS, los eventos adversos luego de la sexta dosis o luego de dosis posteriores de Synagis son similares en cuanto a su carácter y frecuencia a los observados después de las cinco dosis iniciales.

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se realizaron estudios formales de interacciones farmacológicas. En el ensayo 1, las proporciones de niños de los grupos de placebo y Synagis que recibieron vacunas pediátricas de rutina, la vacuna contra la influenza, broncodilatadores o corticosteroides fueron similares, y no se observó un aumento progresivo en las reacciones adversas en los niños que recibieron estos agentes.

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### 8.1 Embarazo

##### Resumen de riesgos

Synagis no está indicado para su uso en mujeres con potencial reproductivo.

#### 8.2 Lactancia

##### Resumen de riesgos

Synagis no está indicado para su uso en mujeres con potencial reproductivo.

#### 8.4 Uso pediátrico

No se establecieron la seguridad ni la eficacia de Synagis en niños que tienen más de 24 meses al comienzo de la administración (*consulte la sección Estudios clínicos [14]*).

### 10 SOBREDOSIS

Se informaron casos de sobredosis con dosis de hasta 85 mg por kg en estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización con Synagis, y en algunos casos, se informaron reacciones adversas. En el caso de una sobredosis, se recomienda controlar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar un tratamiento sintomático adecuado.

### 11 DESCRIPCIÓN

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1 $\kappa$ ) humanizado producido mediante tecnología de ADN recombinante, dirigido a un epítopo en el sitio antigénico A de la proteína F del VRS. El palivizumab es un compuesto de secuencias de anticuerpos humanas (95 %) y murinas (5 %). La secuencia de cadena pesada humana se obtuvo a partir de dominios constantes de la IgG1 humana y las regiones marco variables de los genes V<sub>H</sub> Cor y Cess. La secuencia de cadena ligera humana se obtuvo a partir del dominio constante de C $\kappa$  y las regiones marco variables del gen V<sub>L</sub> K104 con J $\kappa$  -4. Las secuencias murinas se obtuvieron a partir de un anticuerpo monoclonal murino, Mab 1129, en un proceso que implicó el injerto de las regiones determinantes de la complementariedad murinas en los marcos de anticuerpos humanos. El palivizumab está compuesto por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, y tiene un peso molecular de aproximadamente 148,000 dalton.

Synagis se suministra en una solución líquida estéril sin conservantes, en 100 mg por ml para su administración mediante inyección intramuscular. No se usa timerosal ni otras sales con mercurio en la producción de Synagis. La solución tiene un pH de 6.0 y debe tener un aspecto transparente o levemente opalescente.

Cada vial de dosis única de 100 mg de solución líquida de Synagis contiene 100 mg de palivizumab y también contiene cloruro (0.5 mg), glicina (0.1 mg) e histidina (3.9 mg) en un volumen de 1 ml.

Cada vial de dosis única de 50 mg de solución líquida de Synagis contiene 50 mg de palivizumab y también contiene cloruro (0.2 mg), glicina (0.06 mg) e histidina (1.9 mg) en un volumen de 0.5 ml.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado con actividad contra el VRS (consulte la sección *Microbiología* [12.4]).

### 12.3 Farmacocinética

En niños de 24 meses o menos sin cardiopatías congénitas (CC), la semivida de palivizumab fue de 20 días y las dosis intramusculares mensuales de 15 mg por kg alcanzaron  $\pm$  DE media de concentraciones farmacológicas séricas valle a los 30 días de  $37 \pm 21$  mcg por ml después de la primera inyección,  $57 \pm 41$  mcg por ml después de la segunda inyección,  $68 \pm 51$  mcg por ml después de la tercera inyección y  $72 \pm 50$  mcg por ml después de la cuarta inyección. Las concentraciones valle después de la primera y cuarta dosis de Synagis fueron similares entre niños con una CC y pacientes no cardíacos. En los niños que recibieron Synagis en una segunda temporada, la  $\pm$  DE media de las concentraciones séricas después de la primera y cuarta inyección fueron  $61 \pm 17$  mcg por ml y  $86 \pm 31$  mcg por ml, respectivamente.

En 139 niños de 24 meses o menos con una CC hemodinámicamente significativa que recibieron Synagis y se sometieron a un bypass cardiopulmonar para una cirugía a corazón abierto, la  $\pm$  DE media de la concentración sérica de palivizumab fue de  $98 \pm 52$  mcg por ml antes del bypass y disminuyó a  $41 \pm 33$  mcg por ml después del bypass, una reducción del 58 % (consulte la sección *Dosificación y administración* [2.1]). Se desconoce la significación clínica de esta reducción.

No se realizaron estudios específicos para evaluar los efectos de los parámetros demográficos en la exposición sistémica al palivizumab. Sin embargo, no se observó que el sexo, la edad, el peso corporal ni la raza afectaran las concentraciones séricas valle de palivizumab en un estudio clínico realizado en 639 niños con una CC (de 24 meses de edad o menos) que recibieron cinco inyecciones intramusculares mensuales de 15 mg por kg de Synagis.

Se estudiaron la farmacocinética y la seguridad de la solución líquida de Synagis y la formulación liofilizada de Synagis administradas mediante inyección intramuscular en una dosis de 15 mg por kg en un ensayo cruzado que se realizó en 153 bebés prematuros de 6 meses o menos. Los resultados de este ensayo indicaron que las concentraciones séricas valle de palivizumab fueron comparables entre la solución líquida y la formulación liofilizada, que fue la formulación que se usó en los estudios clínicos.

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional de 22 estudios en 1800 pacientes (1684 pacientes pediátricos y 116 pacientes adultos) para caracterizar la farmacocinética del palivizumab y la variabilidad entre los sujetos en cuanto a las concentraciones séricas. Se describió la farmacocinética del palivizumab en un modelo lineal bicompartimental con una semivida de eliminación de 24.5 días en pacientes pediátricos. Se calculó que la depuración del palivizumab en un paciente pediátrico típico (peso corporal de 4.5 kg) de 24 meses de edad o menos sin una CC era de 11 ml por día con una biodisponibilidad del 70 % después de la administración intramuscular. La variabilidad entre los pacientes en cuanto a la depuración del fármaco fue del 48.7 % (CV%). Los análisis de covariables no identificaron ningún factor que pudiera dar cuenta de la variabilidad entre los pacientes a fin de predecir con antelación las concentraciones séricas para un paciente en particular.

### 12.4 Microbiología

#### Mecanismo de acción

El palivizumab, un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que brinda inmunidad pasiva contra el VRS, actúa al unir la proteína de fusión de la envoltura del VRS (proteína F del VRS) en la superficie del virus y bloquear un paso crítico en el proceso de fusión de la membrana. El palivizumab también evita la fusión celular de las células infectadas por el VRS.

#### Actividad antiviral

La actividad antiviral del palivizumab se evaluó en un ensayo de microneutralización en el que se incubaron concentraciones crecientes de anticuerpos con el VRS antes de agregar las células epiteliales humanas HEP-2. Luego de la incubación durante 4 a 5 días, se midió el antígeno del VRS en un ELISA. El título de neutralización (concentración eficaz del 50 % [EC<sub>50</sub>]) se expresa como la concentración de anticuerpos requerida para reducir la detección del antígeno del VRS en un 50 % en comparación con las células no tratadas infectadas por el virus. Las medianas de los valores de EC<sub>50</sub> del palivizumab fueron de 0.65 mcg por ml (media de  $0.75 \pm 0.53$  mcg por ml; n = 69, rango 0.07 a 2.89 mcg por ml) y de 0.28 mcg por ml (media de  $0.35 \pm 0.23$  mcg por ml; n = 35, rango de 0.03 a 0.88 mcg por ml) contra los aislados clínicos A y B del VRS, respectivamente. La mayoría de los aislados clínicos del VRS evaluados (n = 96) se obtuvieron de sujetos de Estados Unidos (CA, CO, CT, IL, MA, NC, NY, PA, RI, TN, TX, VA), y el resto fueron de sujetos de Japón (n = 1), Australia (n = 5) e Israel (n = 2). Estos aislados codificaron los polimorfismos de la secuencia de la proteína F del VRS más frecuentes encontrados en los aislados clínicos de todo el mundo.

Las concentraciones séricas de 40 mcg o más de palivizumab por ml mostraron reducir en 100 veces la replicación pulmonar del VRS en el modelo de rata algodón de infección por el VRS.

#### Resistencia

El palivizumab une una región altamente conservada en el dominio extracelular de la proteína F del VRS madura, que se denomina sitio antigénico II o sitio antigénico A, que incluye los aminoácidos 262 a 275. Todos los mutantes del VRS que muestran resistencia al palivizumab demostraron tener cambios de aminoácidos en esta región de la proteína F.

*Variaciones en la secuencia de la proteína F dentro del sitio antigénico A:* Las sustituciones de aminoácidos en el sitio antigénico A seleccionadas en el cultivo celular, en modelos animales o en sujetos humanos que provocaron resistencia al palivizumab fueron N262D, N268I, K272E/M/N/Q/T y S275F/L. Las variantes del VRS que expresan la sustitución K272N en la proteína F mostraron una disminución de  $5164 \pm 1731$  veces en la susceptibilidad (es decir, un aumento del valor de EC<sub>50</sub> expresado en veces) en comparación con el VRS de tipo natural, mientras que las variantes que tenían las sustituciones N262D, S275F/L o K272E/M/Q/T mostraron una disminución de más de 25,000 veces en la susceptibilidad al palivizumab. La sustitución N268I brindó una resistencia parcial al palivizumab; sin embargo, los cambios en la susceptibilidad expresados en veces no se cuantificaron para este mutante. Los estudios realizados para investigar el mecanismo del escape viral de palivizumab mostraron una correlación entre la unión a anticuerpos y la neutralización del virus. El VRS con sustituciones en el sitio antigénico A que fueron resistentes a la neutralización generada por el palivizumab no se unió al palivizumab.

Se identificó al menos una de las sustituciones asociadas a la resistencia al palivizumab, N262D, K272E/Q o S275F/L, en 8 de 126 aislados clínicos del VRS (59 aislados A del VRS y 67 aislados B del VRS) de los sujetos que no tuvieron inmunoprofilaxis, lo cual indicó una frecuencia combinada de mutación asociada a la resistencia del 6.3 %. Una revisión de los hallazgos clínicos no reveló ninguna asociación entre los cambios de secuencia en el sitio antigénico A y la gravedad de la enfermedad causada por el VRS en los niños que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab y que desarrollaron una enfermedad de las vías respiratorias bajas causada por el VRS.

El análisis de 254 aislados clínicos del VRS (145 aislados A del VRS y 109 aislados B del VRS) obtenidos de sujetos que nunca habían recibido inmunoprofilaxis reveló sustituciones asociadas a la resistencia al palivizumab en 2 aislados (1 con N262D y 1 con S275F), lo cual indicó una frecuencia de mutación asociada a la resistencia del 0.79 %.

*Variaciones de la secuencia de la proteína F fuera del sitio antigénico A:* Además de las variaciones de secuencia en el sitio antigénico A, que se sabe que brindan resistencia al palivizumab, se identificaron las sustituciones de la proteína F T100A, G139S, N165D/N406I, T326A, V450A en el aislado A del VRS, y T74I, A147V, I206L, S285G, V450I, T451I en el aislado B del VRS, en virus aislados de pacientes que no lograron la inmunoprofilaxis. Estas sustituciones no se identificaron en las secuencias de la proteína F del VRS obtenidas de 254 aislados clínicos de sujetos que nunca habían recibido inmunoprofilaxis y, por lo tanto, se consideran asociadas al tratamiento y no polimórficas. El aislado B del VRS recombinante que codifica la sustitución S285G mostró una sensibilidad al palivizumab (valor de EC<sub>50</sub> =  $0.39 \pm 0.02$  mcg por ml) similar al aislado B del VRS de tipo natural (valor de EC<sub>50</sub> =  $0.17 \pm 0.02$  mcg por ml).

Se evaluó la susceptibilidad al palivizumab del VRS que codifica polimorfismos de secuencia frecuentes de la proteína F ubicados de forma proximal al sitio antigénico A. El aislado A del VRS recombinante que codifica N276S (valor de EC<sub>50</sub> =  $0.72 \pm 0.07$  mcg por ml) y el aislado B del VRS recombinante con S276N (valor de EC<sub>50</sub> =  $0.42 \pm 0.04$  mcg por ml) mostraron sensibilidades comparables con el correspondiente aislado A del VRS de tipo natural recombinante (valor de EC<sub>50</sub> =  $0.63 \pm 0.22$  mcg por ml) y el aislado B del VRS (valor de EC<sub>50</sub> =  $0.23 \pm 0.07$  mcg por ml). Del mismo modo, los aislados clínicos B del VRS que contienen la variación polimórfica V278A fueron, como mínimo, tan sensibles a la neutralización generada por el palivizumab (EC<sub>50</sub>, rango de 0.08 a 0.45 mcg por ml) como las cepas de laboratorio de los aislados B del VRS de tipo natural (valor de EC<sub>50</sub> =  $0.54 \pm 0.08$  mcg por ml). No se demostraron variaciones de secuencia polimórficas o no polimórficas conocidas fuera del sitio antigénico A en la proteína F del VRS que le confieran al VRS resistencia a la neutralización generada por el palivizumab.

#### Interferencia en los ensayos de diagnóstico del VRS debido al palivizumab

Se observó una interferencia en los ensayos inmunológicos de diagnóstico del VRS debido al palivizumab en estudios de laboratorio. Es posible que la cromatografía rápida/los inmunoensayos enzimáticos (chromatographic/enzyme immunoassays, CIA/EIA), los ensayos de inmunofluorescencia (immunofluorescence assays, IFA) y los ensayos de inmunofluorescencia directa (direct immunofluorescence assays, DFA), que usan anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína F del VRS, se inhiban. Por lo tanto, se debe tener cuidado al interpretar los resultados negativos del ensayo inmunológico cuando las observaciones clínicas se correspondan con una infección por el VRS. Es posible que un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR), que no es inhibido por el palivizumab, sea útil para la confirmación de laboratorio de la infección por el VRS (consulte la sección *Advertencias y precauciones* [5.3]).



**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA****13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se realizaron estudios de carcinogénesis, mutagénesis ni de la toxicidad reproductiva.

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Synagis en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo sobre la profilaxis contra la infección por el VRS en niños con alto riesgo de ser hospitalizados debido al VRS. El ensayo 1 se realizó durante una sola temporada del VRS y estudió en total a 1502 niños de 24 meses o menos con DBP o a bebés prematuros (35 semanas de gestación o menos) que tenían 6 meses o menos cuando ingresaron en el estudio. El ensayo 2 se realizó durante cuatro temporadas consecutivas en un total de 1287 niños de 24 meses o menos con una cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. En ambos ensayos, los participantes recibieron 15 mg por kg de Synagis o un volumen equivalente de placebo mediante una inyección intramuscular mensual hasta cinco inyecciones y recibieron un seguimiento durante 150 días a partir de la aleatorización. En el ensayo 1, el 99 % de todos los sujetos completaron el estudio y el 93 % completaron las cinco inyecciones. En el ensayo 2, el 96 % de todos los sujetos completaron el estudio y el 92 % completaron las cinco inyecciones. La incidencia de hospitalizaciones debido al VRS se muestra en la Tabla 1. Se demostró que los resultados eran estadísticamente significativos mediante la prueba exacta de Fisher.

**Tabla 1: Incidencia de hospitalizaciones debido al VRS, por grupo de tratamiento**

Ensayo		Placebo	Synagis	Diferencia entre grupos	Reducción relativa
<b>Ensayo 1</b>	N	500	1002		
	Hospitalización	53 (10.6 %)	48 (4.8 %)	5.8 %	55 %
<b>Ensayo 2</b>	N	648	639		
	Hospitalización	63 (9.7 %)	34 (5.3 %)	4.4 %	45 %

En el ensayo 1, se observó una reducción de las hospitalizaciones por VRS tanto en niños con DBP (34/266 [12.8 %] que recibieron placebo en comparación con 39/496 [7.9 %] que recibieron Synagis) como en bebés prematuros sin DBP (19/234 [8.1 %] que recibieron placebo en comparación con 9/506 [1.8 %] que recibieron Synagis). En el ensayo 2, se observaron reducciones en niños no cianóticos (36/305 [11.8 %] que recibieron placebo en comparación con 15/300 [5.0 %] que recibieron Synagis) y niños cianóticos (27/343 [7.9 %] que recibieron placebo en comparación con 19/339 [5.6 %] que recibieron Synagis).

Los estudios clínicos no sugieren que la infección por el VRS fuese menos severa en niños hospitalizados con infección por el VRS que recibieron Synagis para la profilaxis del VRS que en los niños que recibieron placebo.

**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

Synagis se suministra en viales de dosis únicas como una solución líquida estéril sin conservantes, en 100 mg por ml para inyección intramuscular.

Vial de 50 mg, NDC 60574-4114-1

El vial de 50 mg contiene 50 mg de Synagis en 0.5 ml.

Vial de 100 mg, NDC 60574-4113-1

El vial de 100 mg contiene 100 mg de Synagis en 1 ml.

El tapón de goma que se usa para sellar los viales de Synagis no está fabricado con látex de caucho natural.

**Almacenamiento**

Al recibirlo y hasta su uso, Synagis debe almacenarse entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) en su envase original. NO congelar. NO usar después de la fecha de vencimiento.

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

**Aconseje al cuidador del paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).**

**Reacciones de hipersensibilidad**

Informe al cuidador del paciente sobre los signos y síntomas de las posibles reacciones de hipersensibilidad e indíquelo al cuidador que debe buscar atención médica de inmediato si el niño tiene una reacción de hipersensibilidad severa a Synagis (*consulte la sección Contraindicaciones [4] y Advertencias y precauciones [5.1]*).

**Administración**

Indíquelo al cuidador del paciente que Synagis debe ser administrado por un proveedor de atención médica una vez al mes durante la temporada del VRS mediante una inyección intramuscular y adviértale sobre la importancia de cumplir con todo el ciclo de la terapia (*consulte la sección Dosificación y administración [2]*).

Synagis® es una marca comercial registrada de MedImmune, LLC.

**Fabricado por:**

MedImmune, LLC  
Gaithersburg, MD 20878  
N.º de licencia en los EE. UU. 1799  
1-877-633-4411

Fecha de emisión: 06/2017 US-10906 6/17

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE****SYNAGIS® (Si-na-gis)  
(palivizumab)  
en inyección****¿Qué es SYNAGIS?**

SYNAGIS es un medicamento de venta con receta que se utiliza para ayudar a prevenir una enfermedad pulmonar grave causada por el virus respiratorio sincicial (VRS) en niños:

- prematuros (que nacieron en la semana 35 o antes) **y** que tienen 6 meses o menos al comienzo de la temporada del VRS;
- que tienen una afección pulmonar crónica denominada displasia broncopulmonar (DBP), que requirió tratamiento médico en los últimos 6 meses, **y** que tienen 24 meses o menos al comienzo de la temporada del VRS;
- que nacieron con determinados tipos de cardiopatías **y** que tienen 24 meses o menos al comienzo de la temporada del VRS.

SYNAGIS contiene proteínas elaboradas por el hombre que combaten enfermedades y se denominan anticuerpos.

No se sabe si SYNAGIS es seguro y eficaz para tratar los síntomas del VRS en un niño que ya tiene el VRS. Synagis se usa para ayudar a prevenir la enfermedad causada por el VRS.

No se sabe si SYNAGIS es seguro y eficaz en niños que tienen más de 24 meses en el inicio de la administración.

**¿Quiénes no deben recibir SYNAGIS?**

Su hijo no debe recibir SYNAGIS si alguna vez tuvo alguna reacción alérgica severa a este medicamento. Consulte el final de este prospecto para conocer la lista completa de los ingredientes de SYNAGIS. Los signos y síntomas de una reacción alérgica severa podrían incluir:

- sarpullido severo, urticaria o picazón en la piel;
- color azulado en la piel, los labios o debajo de las uñas;
- hinchazón de los labios, la lengua o la cara;
- debilidad o flacidez muscular;
- inflamación de la garganta, dificultad para tragar;
- falta de respuesta;
- respiración dificultosa, rápida o irregular.

**Antes de que su hijo reciba SYNAGIS, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas las afecciones médicas de su hijo, incluso si su hijo:**

- alguna vez tuvo una reacción a SYNAGIS;
- tiene sangrado o problemas de formación de moretones. SYNAGIS se administra mediante inyección. Si su hijo tiene un problema de sangrado o se le forman moretones con facilidad, una inyección podría causar un problema.

Informe al proveedor de atención médica de su hijo sobre todos los medicamentos que su hijo recibe, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

**¿Cómo se administra SYNAGIS?**

- El proveedor de atención médica de su hijo le administra SYNAGIS en una inyección mensual, generalmente en el músculo del muslo (la pierna).
- El proveedor de atención médica de su hijo le dará instrucciones detalladas sobre cuándo se administrará SYNAGIS.
  - La "temporada del VRS" es el período del año en que es más frecuente que se produzcan infecciones por el VRS, generalmente desde el otoño hasta la primavera, pero este período puede comenzar antes o durar más tiempo en algunas áreas. Durante este período en el cual el VRS es más activo, su hijo necesitará recibir inyecciones de SYNAGIS. Su proveedor de atención médica puede informarle cuándo comienza la temporada del VRS en su área.
  - **Su hijo debe recibir la primera inyección de SYNAGIS antes de que comience la temporada del VRS** para ayudar a prevenir la infección por el VRS. Si la temporada ya comenzó, su hijo debe recibir su primera inyección de SYNAGIS lo antes posible para que esto lo ayude a estar protegido cuando la exposición al virus es más frecuente.
  - **Es necesario administrar SYNAGIS cada 28 a 30 días durante la temporada del VRS.** Cada inyección de SYNAGIS ayuda a proteger a su hijo de la enfermedad severa causada por el VRS durante alrededor de 1 mes. **Ni falte a las citas de su hijo con su proveedor de atención médica.**
- **Si su hijo omite una inyección, hable con su proveedor de atención médica y programe otra inyección lo antes posible.**
- **Es posible que su hijo de todos modos contraiga una enfermedad severa causada por el VRS después de recibir SYNAGIS.** Hable con su proveedor de atención médica sobre qué síntomas se deben detectar. Si su hijo contrae una infección por el VRS, debe continuar recibiendo sus inyecciones programadas de SYNAGIS para ayudar a prevenir una enfermedad severa causada por nuevas infecciones por el VRS.
- Si su hijo tiene determinados tipos de cardiopatías y se sometió a una cirugía correctiva, es posible que su proveedor de atención médica necesite administrarle una inyección adicional de SYNAGIS poco tiempo después de la cirugía.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SYNAGIS?**

**SYNAGIS puede provocar efectos secundarios graves, que incluyen:**

- **Reacciones alérgicas severas.** Las reacciones alérgicas severas pueden producirse después de **cualquier inyección** de SYNAGIS y pueden poner en riesgo la vida o causar la muerte. Llame a su proveedor de atención médica u obtenga ayuda médica de inmediato si su hijo tiene alguno de los signos o síntomas de una reacción alérgica grave. **Consulte la sección "¿Quiénes no deben recibir SYNAGIS?"** para obtener más información.

Los efectos secundarios más frecuentes de SYNAGIS incluyen fiebre y sarpullido. Estos no son los únicos efectos secundarios posibles de SYNAGIS.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede informar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

También puede informar efectos secundarios a MedImmune llamando al 1-877-633-4411.

**Información general sobre el uso seguro y eficaz de SYNAGIS.**

A veces se recetan medicamentos para propósitos que no son los indicados en los prospectos para el paciente. Puede solicitarle a su farmacéutico o a su proveedor de atención médica la información sobre SYNAGIS que está destinada a los profesionales de la salud.

**¿Cuáles son los ingredientes de SYNAGIS?**

**Principio activo:** palivizumab.

**Excipientes:** cloruro, glicina e histidina.

Fabricado por: MedImmune, LLC, Gaithersburg, MD 20878

Synagis® es una marca registrada de MedImmune, LLC.



Para obtener más información, visite [www.synagis.com](http://www.synagis.com) o llame al 1-877-633-4411.

Esta información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: mayo de 2017 US-10906 6/17