

**ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar SYNAGIS de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de SYNAGIS.

**Inyección de SYNAGIS® (palivizumab), para uso intramuscular**  
**Autorización inicial en los EE. UU.: 1998**

**INDICACIONES Y USO**

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

- con antecedentes de nacimiento prematuro (menor o igual a 35 semanas de edad gestacional) y que tienen 6 meses de edad o menos al inicio de la temporada del VSR,
- con displasia broncopulmonar (DBP) que requirió tratamiento médico dentro de los 6 meses anteriores y que tienen 24 meses de edad o menos al inicio de la temporada del VSR,
- con cardiopatía congénita (CC) hemodinámicamente significativa y que tienen 24 meses de edad o menos al inicio de la temporada del VSR.

Limitaciones de uso: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Synagis para el tratamiento de la enfermedad por el VSR. (1)

**DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

15 mg por kg de peso corporal, administrados por vía intramuscular antes del inicio de la temporada del VRS y las dosis restantes administradas mensualmente durante toda la temporada del VRS. (2.1)

Los niños que se someten a un bypass cardiopulmonar deben recibir una dosis adicional de Synagis lo antes posible después del procedimiento de bypass cardiopulmonar (incluso si es antes del mes de la dosis anterior). A partir de entonces, las dosis deben administrarse mensualmente según lo programado. (2.1, 12.3)

**FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

Viales de solución líquida de dosis única: 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 han notificado casos de anafilaxia y choque anafiláctico (incluidos casos mortales) y otras reacciones de hipersensibilidad aguda de gravedad. Discontinuar Synagis de forma permanente y administrar los medicamentos adecuados si se producen dichas reacciones. (5.1)
- Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Synagis se debe administrar con precaución a los niños que tienen trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación. (5.2)
- El palivizumab puede interferir con las pruebas diagnósticas inmunológicas del VSR, como algunos ensayos basados en la detección de antígenos. (5.3, 12.4)

**REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas que se producen en un 10 % o más de los casos y con una frecuencia de al menos 1 % mayor que con placebo son fiebre y sarpullido. (6.1)

**Para informar las PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con el 1-866-773-5274 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o a través de [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

No se han establecido la seguridad y efectividad en niños mayores de 24 meses al inicio de la administración de la dosis. (8.4)

**Consulte el apartado 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA.**

Revisado: 11/2021

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

- INDICACIONES Y USO**
- DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**
  - Información de la dosis
  - Instrucciones de administración
- FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**
- CONTRAINDICACIONES**
- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
  - Reacciones de hipersensibilidad
  - Trastornos de coagulación
  - Interferencia en la prueba diagnóstica del VRS
  - Tratamiento de la enfermedad por VRS
  - Administración adecuada
- REACCIONES ADVERSAS**
  - Experiencia de estudios clínicos
  - Experiencia posterior a la comercialización

**7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS****8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- Embarazo
- Lactancia
- Uso pediátrico

**10 SOBREDOSIS****11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- Mecanismo de acción
- Farmacocinética
- Microbiología

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS****16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO****17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE**

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no están incluidas.

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

Synagis está indicado para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores grave causada por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos:

- con antecedentes de nacimiento prematuro (menor o igual a 35 semanas de edad gestacional) y que tienen 6 meses de edad o menos al inicio de la temporada del VSR,
- con displasia broncopulmonar (DBP) que requirió tratamiento médico dentro de los 6 meses anteriores y que tienen 24 meses de edad o menos al inicio de la temporada del VSR,
- con cardiopatía congénita (CC) hemodinámicamente significativa y que tienen 24 meses de edad o menos al inicio de la temporada del VSR (*consulte Estudios Clínicos [14]*).

Limitaciones de uso:

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Synagis para el tratamiento de la enfermedad por el VSR (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).

**2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN****2.1 Información de la dosis**

La dosis recomendada de Synagis es de 15 mg por kg de peso corporal administrada mensualmente mediante inyección intramuscular. La primera dosis de Synagis debe administrarse antes del inicio de la temporada del VSR y las dosis restantes deben administrarse mensualmente durante toda la temporada del VSR. Los niños que presenten una infección por VSR deben continuar recibiendo las dosis mensuales durante toda la temporada del VSR. En el

hemisferio norte, la temporada del VSR comienza por lo general en noviembre y dura hasta abril, pero puede comenzar antes o durar más en ciertas comunidades.

Los niveles séricos de Synagis disminuyen luego de un bypass cardiopulmonar (*consulte Farmacología clínica [12.3]*). Los niños que se someten a un bypass cardiopulmonar deben recibir una dosis adicional de Synagis lo antes posible después del procedimiento de bypass cardiopulmonar (incluso si es antes del mes de la dosis anterior). A partir de entonces, las dosis deben administrarse mensualmente según lo programado.

No se ha establecido la eficacia de Synagis en dosis inferiores a 15 mg por kg o con una frecuencia de administración menor que la mensual durante toda la temporada del VSR.

**2.2 Instrucciones de administración**

- **NO DILUIR EL MEDICAMENTO.**
- **NO BATIR NI AGITAR VIGOROSAMENTE EL VIAL.**

- Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para detectar la presencia de partículas y decoloración. No utilice ningún vial que muestre partículas o decoloración.

- Acople una aguja estéril a una jeringa estéril mediante el uso de técnicas asépticas. Retire la tapa abatible del vial de Synagis y limpie el tapón de goma con un desinfectante (p. ej., alcohol isopropílico al 70 %). Introduzca la aguja en el vial y extraiga en la jeringa un volumen adecuado de solución. Administre de inmediato después de extraer la dosis en la jeringa.

- Synagis debe administrarse en una dosis de 15 mg por kg por vía intramuscular mediante una técnica aséptica, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo. El músculo del glúteo no debe utilizarse de forma rutinaria como lugar de inyección debido al riesgo de daño en el nervio ciático. La dosis (el 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 superiores a 1 ml deben administrarse en forma de dosis dividida.
- Synagis se suministra en forma de vial de dosis única y no contiene conservantes. No vuelva a introducir el vial después de extraer el fármaco; deseche la porción no utilizada. Administre solo una dosis por vial.
- Utilice jeringas y agujas desechables estériles. Para prevenir la transmisión de los virus de la hepatitis u otros agentes infecciosos de una persona a otra, NO reutilice las jeringas y agujas.

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

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

### 4 CONTRAINDICACIONES

Synagis está contraindicado en niños que anteriormente han tenido una reacción de hipersensibilidad significativa a Synagis (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado casos de anafilaxia y choque anafiláctico, incluso casos mortales, tras la exposición inicial o la reexposición a Synagis. Otras reacciones de hipersensibilidad agudas, que pueden ser graves, también se han informado en 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 debe discontinuarse de forma permanente. Si se produce anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad significativa, administre los medicamentos adecuados (p. ej., epinefrina) y proporcione atención de apoyo según sea necesario. Si se produce una reacción de hipersensibilidad leve, debe aplicarse el juicio clínico en cuanto a la nueva administración con precaución de Synagis.

#### 5.2 Trastornos de coagulación

Synagis es solo para uso intramuscular. Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Synagis se debe administrar con precaución a los niños que tienen trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación.

#### 5.3 Interferencia en la prueba diagnóstica del VRS

El palivizumab puede interferir con las pruebas diagnósticas inmunológicas del VSR, como algunos análisis basados en la detección de antígenos. Además, el palivizumab inhibe la replicación del virus en cultivos celulares y, por lo tanto, también puede interferir con los análisis de cultivos virales. El palivizumab no interfiere con los análisis basados en la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa. La interferencia del análisis podría dar lugar a resultados falsos negativos en las pruebas diagnósticas del VRS. Por lo tanto, los resultados de las pruebas diagnósticas, cuando se obtengan, deben utilizarse junto con los hallazgos clínicos para guiar las decisiones médicas (*consulte Microbiología [12.4]*).

#### 5.4 Tratamiento de la enfermedad por VRS

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Synagis para el tratamiento de la enfermedad por el VSR.

#### 5.5 Administración adecuada

El vial de dosis única de Synagis no contiene conservantes. La administración de Synagis debe realizarse de inmediato después de extraer la dosis del vial. El vial no debe volver a introducirse. Deseche cualquier porción no utilizada.

### 6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más graves que ocurren con Synagis son anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad aguda (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

#### 6.1 Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos que se describen a continuación 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 alto riesgo de hospitalización relacionada con el VRS en dos ensayos clínicos. El ensayo 1 se llevó a cabo durante una sola temporada de VRS y estudió a un total de 1502 niños de 24 meses de edad o menos con DBP o a lactantes prematuros (de 35 semanas de gestación o menos) que tenían una edad igual o inferior a 6 meses en el momento de la incorporación al estudio. El ensayo 2 se llevó a cabo durante cuatro temporadas consecutivas en un total de 1287 niños de 24 meses de edad o menos con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.

En los ensayos 1 y 2 combinados, se notificaron casos de fiebre y exantema con mayor frecuencia en los receptores de Synagis que en los de placebo, el 27 % frente al 25 % y el 12 % frente al 10 %, respectivamente. Las reacciones adversas observadas en el estudio cruzado de 153 pacientes en el que se compararon las formulaciones líquidas y liofilizadas fueron comparables para las dos formulaciones, y similares a las observadas con Synagis en los ensayos 1 y 2.

### Inmunogenicidad

En el Ensayo 1, la incidencia de anticuerpos antipalivizumab tras la cuarta inyección fue del 1.1 % en el grupo de placebo y del 0.7 % en el grupo de Synagis. En niños que reciben con Synagis durante una segunda temporada, uno de los cincuenta y seis niños presentó reactividad transitoria de título bajo. Esta reactividad no se asoció a eventos adversos ni a alteración de las concentraciones séricas. No se evaluó la inmunogenicidad en el ensayo 2.

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

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

El ELISA tiene limitaciones sustanciales en la detección de anticuerpos antipalivizumab en presencia de palivizumab. Las muestras de inmunogenicidad analizadas con el análisis ELISA probablemente contenían palivizumab a niveles que podrían interferir en la detección de anticuerpos antipalivizumab.

Para evaluar la presencia de anticuerpos antipalivizumab en muestras de sujetos de dos ensayos clínicos adicionales se usó un análisis de inmunogenicidad basado en la luminiscencia electroquímica (ECL), con una mayor tolerancia a palivizumab que el ELISA. Las tasas de resultados positivos para anticuerpos antipalivizumab en estos ensayos fueron del 1.1 % y del 1.5 %.

#### 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de Synagis posterior a la autorización. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** trombocitopenia grave (recuento de plaquetas inferior a 50 000 por microlitro)

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

La limitada información de los informes posteriores a la comercialización sugiere que, dentro de una sola temporada de VRS, los eventos adversos después de una sexta dosis o más de Synagis son similares en carácter y frecuencia a los ocurridos después de las cinco dosis iniciales.

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se realizaron estudios formales de interacción farmacológica. En el ensayo 1, las proporciones de niños en los grupos de placebo y Synagis que recibieron vacunas infantiles de rutina, la vacuna antigripal, broncodilatadores o corticosteroides fueron similares y no se observó un aumento incremental de las reacciones adversas entre los niños que recibieron estos fármacos.

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### 8.1 Embarazo

##### Resumen del riesgo

Synagis no está indicado para su uso en mujeres en edad fértil.

#### 8.2 Lactancia

##### Resumen del riesgo

Synagis no está indicado para su uso en mujeres en edad fértil.

#### 8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y eficacia de Synagis en niños mayores de 24 meses al inicio de la administración de la dosis (*consulte Estudios clínicos [14]*).

### 10 SOBREDOSIS

Se han notificado 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, reacciones adversas. En caso de sobredosis, se recomienda supervisar al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacción adversa e instaurar el tratamiento adecuado de los síntomas.

### 11 DESCRIPCIÓN

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1 $\kappa$ ) producido por tecnología de ADN recombinante, dirigido a un epítopo en el sitio antigénico A de la proteína F del VRS. El palivizumab es una combinación de secuencias de anticuerpos humanos (95 %) y murinos (5 %). La secuencia de cadena pesada humana se derivó a partir de los dominios constantes de IgG1 humana y las regiones marco variables de los genes V<sub>H</sub> Cor y Cess. La secuencia de cadena ligera humana se derivó del dominio constante de C<sub>K</sub> y las regiones marco variables del gen V<sub>L</sub> K104 con J<sub>K</sub>-4. Las secuencias murinas se derivaron de un anticuerpo monoclonal murino, Mab 1129, en un proceso que implicó el injerto de las regiones determinantes de la complementariedad murina 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 daltons.

Synagis se suministra como una solución líquida estéril y sin conservantes a 100 mg por ml, que se debe administrar mediante inyección intramuscular. El timerosal u otras sales que contengan mercurio no se utilizan en la producción de Synagis. La solución tiene un pH de 6.0 y debe ser transparente o ligeramente 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

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

### 12.3 Farmacocinética

En niños de 24 meses de edad o menos sin cardiopatía congénita (CC), la semivida media de palivizumab fue de 20 días y las dosis intramusculares mensuales de 15 mg por kg alcanzaron concentraciones medias  $\pm$  SD de 30 días del fármaco en suero 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. Las concentraciones mínimas tras la primera y la cuarta dosis de Synagis fueron similares en niños con CC y en pacientes no cardíacos. En niños tratados con Synagis durante una segunda temporada, las concentraciones séricas medias  $\pm$  SD tras la primera y cuarta inyección fueron de  $61 \pm 17$  mcg por ml y  $86 \pm 31$  mcg por ml, respectivamente.

En 139 niños de 24 meses de edad o menos con CC hemodinámicamente significativa que recibieron Synagis y se sometieron a bypass cardiopulmonar para cirugía a corazón abierto, la media  $\pm$  SD 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 *Posología y administración* [2.1]). Se desconoce la importancia clínica de esta reducción.

No se han realizado estudios específicos para evaluar los efectos de los parámetros demográficos sobre la exposición sistémica a palivizumab. Sin embargo, en un estudio clínico con 639 niños con CC (menor o igual a 24 meses de edad) que recibieron cinco inyecciones intramusculares mensuales de 15 mg por kg de Synagis, no se observaron efectos en el sexo, la edad, el peso corporal ni la raza sobre las concentraciones mínimas de palivizumab en suero.

La farmacocinética y la seguridad de la solución líquida de Synagis y de la formulación liofilizada de Synagis administradas mediante inyección intramuscular a 15 mg por kg se estudiaron en un ensayo cruzado de 153 niños de 6 meses de edad o menos con antecedentes de nacimiento prematuro. Los resultados de este ensayo indicaron que las concentraciones séricas mínimas de palivizumab eran comparables entre la solución líquida y la formulación liofilizada, que era la formulación utilizada en los estudios clínicos.

Se realizó un análisis farmacocinético de la población en 22 estudios realizados en 1800 pacientes (1684 pacientes pediátricos y 116 pacientes adultos) para caracterizar la farmacocinética de palivizumab y la variabilidad entre sujetos en las concentraciones séricas. La farmacocinética de palivizumab se describió mediante un modelo lineal bicompartimental con una semivida de eliminación de 24.5 días en pacientes pediátricos. Se estimó que la depuración de palivizumab en un paciente pediátrico típico (con un peso corporal de 4,5 kg) menor o igual a 24 meses de edad sin CC era de 11 ml por día con una biodisponibilidad del 70 % tras la administración intramuscular. La variabilidad entre pacientes en la depuración del fármaco fue del 48.7 % (CV %). El análisis de covariables no identificó ningún factor que pudiera tener en cuenta la variabilidad entre pacientes con el fin de predecir las concentraciones séricas a priori en un paciente individual.

### 12.4 Microbiología

#### Mecanismo de acción

El palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que proporciona inmunidad pasiva contra el VRS, actúa uniéndose a la proteína de fusión de la envoltura del VRS (VSR F) en la superficie del virus y bloqueando un paso crítico en el proceso de fusión de la membrana. El palivizumab también previene la fusión célula a célula de las células infectadas por el VRS.

#### Actividad antiviral

La actividad antiviral del palivizumab se evaluó en un análisis de microneutralización en el que se incubaron concentraciones crecientes de anticuerpos con VRS antes de añadir las células epiteliales humanas HEp-2. Después de la incubación durante 4 a 5 días, se midió el antígeno VRS en un análisis ELISA. El título de neutralización (50 % de concentración efectiva [CE<sub>50</sub>]) se expresa como la concentración de anticuerpos necesaria para reducir la detección del antígeno VRS en un 50 % en comparación con las células infectadas por virus no tratadas. El Palivizumab mostró una mediana de los valores de CE<sub>50</sub> de 0.65 mcg por ml (media de 0.75  $\pm$  0.53 mcg por ml; n = 69, rango de 0.07 a 2.89 mcg por ml) y 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) frente a los aislados clínicos de VRS A y VRS B, respectivamente. La mayoría de las cepas clínicas de VRS analizadas (n = 96) se obtuvieron de sujetos de todo Estados Unidos (CA, CO, CT, IL, MA, NC, NY, PA, RI, TN, TX, VA), y el resto de Japón (n = 1), Australia (n = 5) e Israel (n = 2). Estas cepas codificaron los polimorfismos de secuencia F del VRS más frecuentes que se encuentran entre las cepas clínicas en todo el mundo.

Se ha demostrado que las concentraciones séricas de palivizumab de 40 mcg por ml o más reducen la replicación pulmonar del VRS en el modelo de infección por VRS en ratas alodonasas en 100 veces.

#### Resistencia

El palivizumab se une a una región altamente conservada en el dominio extracelular del VRS F maduro, conocido como sitio antigénico II o sitio A, que comprende los aminoácidos 262 a 275. Se ha demostrado que todos los mutantes del VRS que muestran resistencia al palivizumab contienen cambios de aminoácidos en esta región de la proteína F.

*Variaciones de la secuencia de la proteína F en el lugar antigénico A:* Las sustituciones de aminoácidos en el sitio antigénico A seleccionadas en cultivo celular, en modelos animales o en sujetos humanos que resultaron en resistencia al palivizumab fueron N262D, N268I, K272E/M/N/Q/T y S275F/L. Las variantes del VRS que expresaban la sustitución de K272N en la proteína F mostraron una disminución de 5164  $\pm$  1731 veces en la susceptibilidad (es decir, aumento de veces en el valor de CE<sub>50</sub>) en comparación con el VRS de tipo natural, mientras que las variantes que contienen las sustituciones N262D, S275F/L o K272E/M/N/Q/T mostraron un descenso de más de 25.000 veces en la susceptibilidad al palivizumab. La sustitución de N268I confirió resistencia parcial al palivizumab; sin embargo, no se cuantificaron los cambios en la susceptibilidad de este mutante. Los estudios realizados para investigar el mecanismo de escape del virus del palivizumab mostraron una correlación entre la unión de anticuerpos y la neutralización del virus. El VRS con sustituciones en el sitio antigénico A resistentes a neutralización por 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 cepas clínicas de VRS (59 de VRS A y 67 de VRS B) de sujetos con fracaso de la inmunoprofilaxis, lo que dio lugar a una frecuencia combinada de mutación asociada a resistencia del 6.3 %. Una revisión de los hallazgos clínicos no reveló asociación alguna entre los cambios en la secuencia del sitio antigénico A y la gravedad de la enfermedad por VRS entre los niños que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab y que desarrollaron enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS.

El análisis de 254 cepas clínicas de VRS (145 de VRS A y 109 de VRS B) obtenidas de sujetos sin tratamiento previo con inmunoprofilaxis reveló sustituciones asociadas a la resistencia al palivizumab en 2 (1 con N262D y 1 con S275F), lo que dio como resultado una frecuencia de mutación asociada a resistencia del 0.79 %.

*Variaciones de la secuencia de la proteína F en el lugar antigénico A:* Además de las variaciones de secuencia en el lugar antigénico A que se sabe a que confieren resistencia al palivizumab, se identificaron las sustituciones de proteína F T100A, G139S, N165D/V406I; T326A, V450A en VRS A y T74I, A147V, I206L, S285G, V450I, T451I en VRS B en virus aislados de fracasos de la inmunoprofilaxis. Estas sustituciones no se identificaron en secuencias F de VRS derivadas de 254 cepas clínicas de sujetos sin inmunoprofilaxis previa y, por lo tanto, se consideran asociadas al tratamiento y no polimórficas. El VRS B recombinante que codifica la sustitución S285G mostró sensibilidad al palivizumab (valor CE<sub>50</sub> = 0.39  $\pm$  0.02 mcg por ml) similar al VRS B recombinante de tipo natural (valor CE<sub>50</sub> = 0.17  $\pm$  0.02 mcg por ml).

Se evaluó la susceptibilidad al palivizumab del VRS que codifica polimorfismos frecuentes de la secuencia de la proteína F localizados proximalmente al lugar antigénico A. El VRS A recombinante que codifica N276S (valor de CE<sub>50</sub> = 0.72  $\pm$  0.07 mcg por ml) y el VRS B recombinante con S276N (valor de CE<sub>50</sub> = 0.42  $\pm$  0.04 mcg por ml) mostraron sensibilidades comparables a las del VRS A recombinante de tipo natural correspondiente (valor de CE<sub>50</sub> = 0.63  $\pm$  0.22 mcg por ml) y VRS B (valor de CE<sub>50</sub> = 0.23  $\pm$  0.07 mcg por ml). Asimismo, las cepas clínicas del VRS B que contenían la variación polimórfica V278A fueron al menos tan sensibles a la neutralización por palivizumab (rango de CE<sub>50</sub> de 0.08 a 0.45 mcg por ml) como las cepas de laboratorio del VRS B de tipo natural (valor de CE<sub>50</sub> = 0.54  $\pm$  0.08 mcg por ml). No se ha demostrado que las variaciones de secuencia polimórfica o no polimórfica fuera del lugar antigénico A del VRS F hagan que el palivizumab sea resistente a la neutralización.

#### Interferencia de los análisis diagnósticos de VRS mediante palivizumab

En los estudios de laboratorio se ha observado interferencia con los análisis de diagnóstico inmunológico del VRS con palivizumab. Pueden inhibirse los inmunoensayos rápidos de cromatografía/enzima (CIA/EIA), los análisis de inmunofluorescencia (IFA) y los análisis de inmunofluorescencia directa (DFA) con el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína F del VRS. Por lo tanto, se debe tener precaución al interpretar los resultados negativos de los análisis inmunológicos cuando las observaciones clínicas sean coherentes con la infección por VRS. Un análisis de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RCP-TI), que el palivizumab no inhibe, puede resultar útil para la confirmación analítica de la infección por VRS (consulte *Advertencias y precauciones* [5.3]).

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis, mutagénesis y toxicidad reproductiva.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de Synagis se evaluaron en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de profilaxis contra la infección por VRS en niños con alto riesgo de hospitalización relacionada con el VRS. El ensayo 1 se llevó a cabo durante una sola temporada de VRS y estudió a un total de 1502 niños de 24 meses de edad o menos con DBP o a lactantes prematuros (de 35 semanas de gestación o menos) que tenían una edad igual o inferior a 6 meses en el momento de la incorporación al estudio. El ensayo 2 se llevó a cabo durante cuatro temporadas consecutivas en un total de 1287 niños de 24 meses de edad o menos con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. En ambos ensayos, los participantes recibieron 15 mg por kg de Synagis o un volumen equivalente de placebo mediante inyección intramuscular mensual durante cinco inyecciones, y se les realizó un seguimiento durante 150 días desde 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 hospitalización por VRS se muestra en la Tabla 1. Los resultados demostraron ser estadísticamente significativos mediante la prueba exacta de Fisher.

**Tabla 1: Incidencia de hospitalización por VRS por grupo de tratamiento**

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

En el Ensayo 1, se observó una reducción de la hospitalización por VRS tanto en niños con DBP (34/266 [12.8 %] placebo frente a 39/496 [7.9 %] Synagis) como en niños prematuros sin DBP (19/234 [8.1 %] placebo frente a 9/506 [1.8 %] Synagis). En el ensayo 2, se observaron reducciones en los niños acianóticos (36/305 [11.8 %] placebo frente a 15/300 [5.0 %] Synagis) y cianóticos (27/343 [7.9 %] placebo frente a 19/339 [5.6 %] Synagis).

Los estudios clínicos no sugieren que la infección por VRS fuera menos grave entre los niños hospitalizados con infección por VRS que recibieron Synagis para la profilaxis del VRS en comparación con los que recibieron placebo.

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Synagis se suministra en viales de dosis única como una solución líquida estéril y sin conservantes a 100 mg por ml, para administrar mediante inyección intramuscular.

Vial de 50 mg NDC 66658-230-01

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

Vial de 100 mg NDC 66658-231-01

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

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

### Almacenamiento

Una vez recibido y hasta su uso, Synagis debe conservarse entre 2° C y 8° C (36° F y 46° F) en su envase original. NO congelar. NO utilizar después de la fecha de caducidad.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

**Indique al cuidador del paciente que lea la ficha técnica aprobada por la FDA (información del paciente)**

### Reacciones de hipersensibilidad

Informe al cuidador del paciente los signos y síntomas de posibles reacciones de hipersensibilidad y aconseje al cuidador que busque atención médica de inmediato si el niño experimenta una reacción de hipersensibilidad grave a Synagis (*consulte Contraindicaciones [4] y Advertencias y precauciones [5.1]*).

### Administración

Indique al cuidador del paciente que un proveedor de atención médica debe administrar Synagis una vez al mes durante la temporada del VRS mediante una inyección intramuscular y la importancia del cumplimiento con toda la terapia (*consulte Dosificación y administración [2]*).

Synagis® es una marca comercial registrada de Arexis AB a cargo de Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).



### Fabricado por:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Estocolmo, Suecia

### Distribuido por:

Sobi Inc.  
77 4th Avenue, 3rd Floor  
Waltham, MA 02451-7559

N.º de licencia de los EE. UU. 1859

Emitido el: 11/2020

## INFORMACIÓN DEL PACIENTE

### SYNAGIS® (Si-na-jis)

(palivizumab)

inyección

#### ¿Qué es SYNAGIS?

SYNAGIS es un medicamento de venta con receta que se utiliza para ayudar a prevenir una enfermedad pulmonar grave que causa el virus sincitial respiratorio (VSR) en los 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 la enfermedad llamadas anticuerpos.

Se desconoce si SYNAGIS es seguro y eficaz para tratar los síntomas del VRS en un niño que ya tiene VRS. Synagis se utiliza para ayudar a prevenir la enfermedad que causa el VRS.

Se desconoce si SYNAGIS es seguro y eficaz en niños mayores de 24 meses al inicio de la administración de la dosis.

#### ¿Quién no debe recibir SYNAGIS?

Su hijo no debe recibir SYNAGIS si alguna vez ha tenido una reacción alérgica grave al medicamento. Consulte el final de este folleto para obtener una lista completa de los ingredientes de SYNAGIS. Los signos y síntomas de una reacción alérgica grave podrían incluir:

- erupción cutánea grave, urticaria o picazón en la piel
- inflamación de los labios, la lengua o la cara
- inflamación de la garganta, dificultad para tragar
- respiración difícil, rápida o irregular
- color azulado de la piel, los labios o debajo de las uñas
- debilidad o flacidez muscular
- falta de respuesta

#### Antes de que su hijo reciba SYNAGIS, informe a su proveedor de atención médica de todas las afecciones médicas de su hijo, incluido si:

- ha tenido alguna vez una reacción a SYNAGIS.
- tiene problemas de sangrado o hematomas. SYNAGIS se administra mediante inyección. Si su hijo presenta problemas de sangrado o se le forman moretones con facilidad, una inyección podría causarle un problema.

Indique al proveedor de atención médica de su hijo todos los medicamentos que toma su hijo, incluidos los medicamentos bajo receta y los de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

#### ¿Cómo se administra SYNAGIS?

- El proveedor de atención médica de su hijo administra SYNAGIS en forma de inyección mensual, normalmente en el músculo del muslo (pierna).
- El proveedor de atención médica de su hijo le dará instrucciones detalladas sobre cuándo se administrará SYNAGIS.
  - “La temporada del VSR” es el momento del año en el cual las infecciones por VSR ocurren con mayor frecuencia, suele ser desde el otoño hasta la primavera, pero puede comenzar antes o durar más en determinadas áreas. Durante este tiempo, cuando el VRS es más activo, su hijo tendrá que recibir inyecciones de SYNAGIS. Su proveedor de atención médica puede decirle cuándo empieza la temporada del VRS en su área.
  - **Su hijo debe recibir la primera inyección de SYNAGIS antes de que inicie la temporada del VSR** para ayudar a prevenir una infección por VSR. Si la temporada ya ha comenzado, su hijo debe recibir su primera inyección de SYNAGIS lo antes posible para protegerle cuando la exposición al virus sea más probable.
  - **Se necesita SYNAGIS cada 28 a 30 días durante la temporada del VRS.** Cada inyección de SYNAGIS ayuda a proteger a su hijo de la enfermedad grave por VRS durante aproximadamente 1 mes. **Acuda a todas las citas de su hijo con su proveedor de atención médica.**
- **Si su hijo se salta una inyección, hable con su proveedor de atención médica de atención médica y programe otra inyección lo antes posible.**
- **Es posible que su hijo contraiga una enfermedad grave por el VRS incluso después de recibir SYNAGIS.** Hable con su proveedor de atención médica sobre los síntomas que debe buscar. Si su hijo contrae una infección por el VRS, aún debe recibir las inyecciones de SYNAGIS programadas para ayudar a prevenir una enfermedad grave a partir de una nueva infección por el VRS.
- Si su hijo tiene determinados tipos de cardiopatía y se somete a una cirugía correctiva, es posible que su proveedor de atención médica deba administrarle una inyección adicional de SYNAGIS poco después de la cirugía.

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

##### SYNAGIS puede causar eventos adversos graves, incluidos los siguientes:

- **Reacciones alérgicas graves.** Las reacciones alérgicas graves pueden producirse después de **cualquier inyección** de SYNAGIS y pueden ser potencialmente mortales o causar la muerte. Llame a su proveedor de atención médica o solicite asistencia médica de inmediato si su hijo presenta alguno de los signos o síntomas de una reacción alérgica grave. **Consulte “¿Quién no debe recibir SYNAGIS?”.**

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

Llame a su médico para obtener recomendaciones sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.

También puede informar los efectos secundarios llamando al 1-866-773-5274.

#### Información general sobre el uso seguro y efectivo de SYNAGIS.

Los medicamentos en ocasiones son recetados para fines que no son los que se enumeran en el folleto informativo para el paciente. Puede consultar a su farmacia o a su proveedor de atención médica para obtener información sobre SYNAGIS escrita para profesionales de la salud.

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

**Ingrediente activo:** palivizumab

**Ingredientes inactivos:** cloruro, glicina e histidina

Fabricado por: Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), Estocolmo, Suecia

Synagis® es una marca comercial registrada de Arexix AB a cargo de Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).



Para obtener más información, ingrese en [www.synagis.com](http://www.synagis.com) o llame al 1-866-773-5274.