

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synagis 50 mg/0,5 ml solución inyectable.
Synagis 100 mg/1 ml solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución de Synagis contiene 100 mg de palivizumab*.

Cada vial de 0,5 ml contiene 50 mg de palivizumab.
Cada vial de 1 ml contiene 100 mg de palivizumab.

*Palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinado producido por tecnología del ADN en células huésped de mielomas de ratón.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es transparente o ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- 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 VRS.
- 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.

4.2 Posología y forma 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 VRS 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 VRS. Las dosis siguientes deben administrarse mensualmente durante la estación del VRS. 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 VRS.

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 5.1). Se dispone de datos, aunque escasos, con más de 5 dosis (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Para reducir el riesgo de una nueva hospitalización, se recomienda seguir administrando palivizumab mensualmente durante toda la estación a los niños hospitalizados con VRS 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 VRS, las dosis posteriores deben seguir administrándose mensualmente durante el resto de la estación de VRS (ver sección 5.2.).

Forma 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, para consultar las instrucciones especiales de manipulación, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 4.8).

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 VRS 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 VRS 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.

4.5 Interacción 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-VRS 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 VRS, 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 VRS, 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 VRS. Por lo tanto, los resultados de las pruebas diagnósticas deberían usarse conjuntamente con los hallazgos clínicos para guiar la toma de decisiones médicas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 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 5.1 Estudios Clínicos.

[#] 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 VRS. 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 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 4.8). 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales antivirales, Código ATC: J06BD01.

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG_{1k} humanizado, dirigido contra un epítipo del espacio antigénico A de la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial (VRS). 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 VRS.

Se ha demostrado que concentraciones séricas de palivizumab alrededor de 30 microgramos/ml producen una reducción del 99% de la replicación pulmonar del VRS en el modelo de la rata cañera o 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 VRS antes de la adición de células epiteliales humanas HEP-2. Después de un periodo de incubación de 4-5 días, se midió el antígeno VRS 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 VRS 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 VRS A y VRS B, respectivamente. La mayoría de los aislados clínicos de VRS 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 VRS 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 VRS 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 VRS no tuvieron reflejo en la resistencia a la neutralización del VRS por palivizumab. Se identificaron en estos 8 aislados clínicos del VRS 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 VRS entre niños que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab que desarrollaron enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS. El análisis de 254 aislados clínicos de VRS 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-VRS 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 VRS (ensayo clínico IMPact-VRS) 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 VRS en un 55% ($p < 0,001$). La tasa de hospitalización por VRS 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 VRS 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 VRS. 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 VRS 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 VRS. 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 5.2). 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 ≤ 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 VRS en un 45% ($p = 0,003$) (estudio de cardiopatía congénita). Los grupos estuvieron equilibrados entre pacientes cianóticos y acianóticos. La tasa de hospitalización por VRS 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 VRS (56% de reducción, $p = 0,003$) y total de días VRS 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 VRS 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 VRS. Las hospitalizaciones por VRS se dieron en 62 de los 3.306 pacientes (1,9%) del grupo tratado con palivizumab. La tasa de hospitalización por VRS 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 VRS, 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 VRS. La incidencia de hospitalización por VRS fue de 16 de 612 (2,6%) en el grupo de palivizumab.

5.2 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.

5.3 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 VRS, o de patología inducida por VRS o generación de mutantes de escape del virus en presencia de palivizumab, en las condiciones experimentales elegidas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Glicina
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C).
No congelar.
Conservar en el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de un único uso: 3 ml de capacidad, transparente, de vidrio incoloro tipo I con tapón de clorobutilo y un sello de tipo “flip-off” conteniendo 0,5 ml o 1 ml de solución para inyección.

Tamaño de envase de 1.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/117/003
EU/1/99/117/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13 de agosto de 1999
Fecha de la última renovación: 27 de julio de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTES RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del(de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
D-88397 Biberach an der Riss
Alemania

AstraZeneca Pharmaceuticals Limited Partnership (AZPLP)
660 MedImmune Court / 633 Research Court, Frederick, Maryland,
USA

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de Farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR.

Embalaje exterior del vial de 0,5 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synagis 50 mg/0,5 ml solución inyectable
palivizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 0,5 ml contiene 50 mg de palivizumab. Concentración de 100 mg/ml solución inyectable.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: histidina, glicina y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
50 mg/0,5 ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

Vía intramuscular.

Vial de un único uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el estuche para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/117/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Aceptada justificación para no incluir el Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR.

Embalaje exterior del vial de 1 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Synagis 100 mg/1 ml solución inyectable
palivizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 1 ml contiene 100 mg de palivizumab. Concentración de 100 mg/ml solución inyectable.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: histidina, glicina y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
100 mg/1 ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

Vía intramuscular.

Vial de un único uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el estuche para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/117/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Aceptada justificación para no incluir el Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial de 0,5 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA DE ADMINISTRACION

Synagis 50 mg/0,5 ml solución inyectable
palivizumab
IM

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial de 1 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA DE ADMINISTRACION

Synagis 100 mg/1 ml solución inyectable
palivizumab
IM

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Synagis 50 mg/0,5ml solución inyectable

Synagis 100 mg/1 ml solución inyectable

Principio activo: palivizumab

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 o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Ver sección 4.

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. Conservación de 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 respiratorio sincitial (VRS).

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

Los niños que son más susceptibles a contraer una enfermedad grave por el VRS (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 VRS.

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
- color azulado en la piel, labios o debajo de las uñas
- debilidad o flojedad 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.

Otros medicamentos y Synagis

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

3. Cómo se administrará Synagis a su hijo

¿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 VRS. 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.

Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda sobre cómo se administrará este medicamento a su hijo, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

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 su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Synagis

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de “CAD” La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

- El principio activo es palivizumab, un ml de Synagis solución inyectable contiene 100 mg de palivizumab.
- Cada vial de 0,5 ml contiene 50 mg de palivizumab.
- Cada vial de 1 ml contiene 100 mg de palivizumab.
- Los demás componentes son histidina, glicina y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto 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.

Tamaño de envase de 1.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България
АстраZeneca България ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: 31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

-----[perforación para separar de la información al paciente]-----
Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones para la administración

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

Palivizumab no debe mezclarse con ningún medicamento o disolvente.
Tanto el vial de 0,5 ml como el vial del 1 ml contienen un sobrellenado para permitir la retirada de 50 mg o 100 mg respectivamente.

No diluya el producto.

No agitar el vial.

Para administrar, eliminar la parte de la lengüeta de la tapa del vial y limpiar el tapón 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.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Palivizumab se administra una vez al mes por vía intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no se debe utilizar habitualmente como un punto de inyección debido al riesgo de lesión en el nervio ciático. La inyección debe administrarse utilizando una técnica aséptica clásica. Los volúmenes de inyección superiores a 1 ml deben administrarse en dosis divididas.

Cuando use palivizumab 100 mg/1 ml, el volumen de palivizumab (expresado en ml) que debe ser administrado una vez al mes = (peso del paciente en kg) multiplicado por 0,15.

Por ejemplo, el cálculo para un bebé que pesa 3 kg:
 $(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ de palivizumab por mes.