

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Synagis 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene 50 mg de palivizumab\*, cuando se reconstituye según las instrucciones la concentración final es de 100 mg/ml de palivizumab.

\*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**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo de color blanco a blanco hueso

## **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**

#### Dosis recomendada

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. 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 Synagis 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 con 5 inyecciones durante una estación (ver sección 5.1). Se dispone de datos, aunque escasos, administrando más de 5 dosis (ver secciones 4.8 y 5.1.), por lo tanto el beneficio en términos de protección de más de 5 dosis no ha sido establecido.

Para reducir el riesgo de una nueva hospitalización, se recomienda seguir administrando palivizumab mensual 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 en una dosis mensual de 15 mg/kg de peso corporal 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.

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

Los volúmenes de inyección superiores a 1 ml se deben administrar dividiendo la dosis.

Para asegurar el volumen de reconstitución adecuado para Synagis, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1), o a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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.

Como cualquier inyección intramuscular, 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, aunque tampoco se ha descrito ninguna interacción hasta la fecha. 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 Embarazo y lactancia**

No procede. Synagis no está indicado para uso en adultos. No hay datos disponibles en el embarazo y la 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 al medicamento (RAM) notificadas en los ensayos de prevención en pediatría fueron similares en los grupos placebo y palivizumab. La mayoría de las RAM fueron transitorias y de gravedad leve o moderada.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las RAM durante los ensayos clínicos de prevención llevados a cabo en poblaciones de recién nacidos prematuros y niños con displasia broncopulmonar, cuando se evaluaron por sistema corporal o por subgrupos de niños por categoría clínica, sexo, edad, edad gestacional, país, raza o etnia o concentración sérica de palivizumab por cuartiles. No se observaron diferencias significativas en el perfil de seguridad entre niños sin infección activa por VRS y los hospitalizados por VRS. La interrupción permanente de palivizumab por RAM fue poco frecuente (0,2%). Las muertes estuvieron equilibradas entre los grupos de palivizumab y placebo, y no se consideraron relacionadas con el medicamento.

En el ensayo clínico de cardiopatía congénita no se observaron diferencias clínicamente relevantes en las RAM cuando se evaluaron por sistema corporal o por subgrupos de niños por categoría cardíaca (cianótico vs. acianótico). No se notificaron acontecimientos adversos graves relacionados con palivizumab. La incidencia de intervenciones cardíacas clasificadas según lo planificado, antes de lo planificado o urgentes, estuvo equilibrada entre los grupos. Las muertes de 2 pacientes del grupo de palivizumab y 4 pacientes del grupo placebo se asociaron a infección por VRS y no se relacionaron con el medicamento.

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, con relación causal al menos posible con palivizumab, 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

Los efectos adversos identificados a través del sistema de vigilancia post-comercialización se notifican voluntariamente desde una población de tamaño incierto; no siempre es posible estimar de forma fiel 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 estos eventos en los ensayos entre los grupos de palivizumab y placebo y los eventos no estuvieron relacionados con el fármaco.

<b>Reacciones adversas en ensayos clínicos* y notificaciones post-comercialización en pacientes pediátricos.</b>		
<b>Clasificación de órganos del Sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>RAM</b>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre
	Frecuentes	Reacción en el punto de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia <sup>#</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Anafilaxis, shock anafiláctico (en algunos casos se han notificado muertes.) <sup>#</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Convulsión. <sup>#</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Apnea <sup>#</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria <sup>#</sup>

\*Para la descripción completa del ensayo ver sección 5.1 Estudios Clínicos.

<sup>#</sup> RAM identificadas en la vigilancia post-comercialización.

#### Experiencia post-comercialización:

Tras la comercialización del medicamento se evaluaron las reacciones adversas graves registradas por comunicación 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.

#### 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.

### 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 [Anexo 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 de hasta 60 mg/kg sin ningún acontecimiento adverso procedentes de la experiencia post-comercialización.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoglobulinas específicas, Código ATC: J06BB16

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG<sub>1k</sub> 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 [EC<sub>50</sub>]) 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 medios EC<sub>50</sub> 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%.

### Ensayos clínicos

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. 103 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 estudio. 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 prospectivo diseñado para evaluar la farmacocinética, seguridad e inmunogenicidad después de la administración de 7 dosis de palivizumab dentro de una sola estación de VRS, los datos farmacocinéticos indicaron que se alcanzaron niveles medios de palivizumab adecuados en los 18 niños incluidos. Se detectaron niveles bajos transitorios de anticuerpos antipalivizumab en un niño después de la segunda dosis de palivizumab, que descendieron a niveles indetectables a la quinta y séptima dosis.

En un ensayo clínico controlado con placebo en 1.287 pacientes  $\leq 24$  meses de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (639 Synagis; 648 placebo), 5 dosis de 15 mg/kg al mes 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 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 (HSCHD) 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 antes de una intervención quirúrgica correctora. 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.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En los ensayos realizados en voluntarios adultos, el perfil farmacocinético de palivizumab fue similar al de un anticuerpo IgG<sub>1</sub> 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.

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.

### **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**

Polvo:  
Histidina  
Glicina  
Manitol (E421)

Disolvente:  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Synagis no se debe mezclar con ningún otro medicamento ni con disolventes, excepto agua para preparaciones inyectables

### **6.3 Período de validez**

3 años  
Después de la reconstitución el producto debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado una estabilidad en uso de 3 horas a 20 – 24 °C.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C-8°C). No congelar.  
Conservar en el envase original.

Para condiciones de conservación del producto reconstituido ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

50 mg de polvo en un vial de 4 ml (de vidrio tipo I) con un tapón (de goma de butilo) y un sello de tipo “flip-off” (de aluminio).

1 ml de agua para preparaciones inyectables en una ampolla (vidrio tipo I).

Tamaño de envase de 1.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El vial de 50 mg contiene un sobrellenado para permitir la retirada de 50 mg cuando se reconstituye siguiendo las indicaciones que describen a continuación.

Para reconstituir, eliminar la parte de la lengüeta de la tapa del vial y limpiar el tapón de goma con etanol 70% o equivalente.

Añadir LENTAMENTE 0,6 ml de agua para preparaciones inyectables a lo largo de la pared interior del vial para reducir la formación de espuma. Después de añadir el agua, inclinar el vial lentamente y girar suavemente durante 30 segundos. NO AGITAR EL VIAL. La solución de palivizumab debe dejarse a temperatura ambiente 20 minutos como mínimo hasta que se clarifique la solución. La solución de palivizumab no contiene conservantes y debe administrarse durante las tres horas siguientes a la preparación.

Cuando se reconstituye según las instrucciones, la concentración final es 100 mg/ml.

El aspecto de la solución reconstituida es transparente a ligeramente opalescente.

Vial de un único uso. 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**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/99/117/001

## **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: 13 de agosto 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 (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Synagis 100 mg polvo y disolvente para solución inyectable.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene 100 mg de palivizumab\* cuando se reconstituye según las instrucciones la concentración final es de 100 mg/ml de palivizumab.

\*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**

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo de color blanco a blanco hueso

## **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**

#### Dosis recomendada

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. 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 Synagis 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 y 5.1.), por lo tanto el beneficio en términos de protección de más de 5 dosis no ha sido establecido.

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 en una dosis mensual de 15 mg/kg de peso corporal de peso 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.

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

Los volúmenes de inyección superiores a 1 ml se deben administrar dividiendo la dosis.

Para asegurar el volumen de reconstitución adecuado para Synagis, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1), o a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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.

Como cualquier inyección intramuscular, 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, aunque tampoco se ha descrito ninguna interacción hasta la fecha. 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 Embarazo y lactancia**

No procede. Synagis no está indicado para su uso en adultos. No hay datos disponibles en el embarazo y la 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 al medicamento (RAM) notificadas en los ensayos de prevención en pediatría fueron similares en los grupos placebo y palivizumab. La mayoría de las RAM fueron transitorias y de gravedad leve o moderada.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las RAM durante los ensayos clínicos de prevención llevados a cabo en poblaciones de recién nacidos prematuros y niños con displasia broncopulmonar, cuando se evaluaron por sistema corporal o por subgrupos de niños por categoría clínica, sexo, edad, edad gestacional, país, raza o etnia o concentración sérica de palivizumab por cuartiles. No se observaron diferencias significativas en el perfil de seguridad entre niños sin infección activa por VRS y los hospitalizados por VRS. La interrupción permanente de palivizumab por RAM fue poco frecuente (0,2%). Las muertes estuvieron equilibradas entre los grupos de palivizumab y placebo, y no se consideraron relacionadas con el medicamento.

En el ensayo clínico de cardiopatía congénita no se observaron diferencias clínicamente relevantes en las RAM cuando se evaluaron por sistema corporal o por subgrupos de niños por categoría cardíaca (cianótico vs. acianótico). No se notificaron acontecimientos adversos graves relacionados con palivizumab. La incidencia de intervenciones cardíacas clasificadas según lo planificado, antes de lo planificado o urgentes, estuvo equilibrada entre los grupos. Las muertes de 2 pacientes del grupo de palivizumab y 4 pacientes del grupo placebo se asociaron a infección por VRS y no se relacionaron con el medicamento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, con relación causal al menos posible con palivizumab, 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

Los efectos adversos identificados a través del sistema de vigilancia post-comercialización se notifican voluntariamente desde una población de tamaño incierto; no siempre es posible estimar de forma fiel 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 estos eventos en los ensayos entre los grupos de palivizumab y placebo y los eventos no estuvieron relacionados con el fármaco.

<b>Reacciones adversas en ensayos clínicos* y notificaciones post-comercialización en pacientes pediátricos.</b>		
<b>Clasificación de órganos del Sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>RAM</b>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Rash
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fiebre
	Frecuentes	Reacción en el punto de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia <sup>#</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Anafilaxis, shock anafiláctico (en algunos casos se han notificado muertes.) <sup>#</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Convulsión. <sup>#</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Apnea <sup>#</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria <sup>#</sup>

\*Para la descripción completa del ensayo ver sección 5.1 Estudios Clínicos.

<sup>#</sup> RAM identificadas en la vigilancia post-autorización.

#### Experiencia post-comercialización:

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.

#### 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.

### 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 [Anexo 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 de hasta 60 mg/kg sin ningún acontecimiento adverso procedentes de la experiencia post-comercialización.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoglobulinas específicas, Código ATC: J06BB16

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG<sub>1k</sub> humanizado, dirigido contra un epitopo 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 [EC<sub>50</sub>]) 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 medios EC<sub>50</sub> 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%.

### Ensayos clínicos

En un ensayo de prevención de la enfermedad por VRS (ensayo clínico IMpact-VRS) controlado con placebo realizado en 1.502 niños de alto riesgo (1.002 con Synagis y 500 con placebo), 5 dosis de 15 mg/kg 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 vio 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. 103 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 estudio. Sin embargo, como la eficacia 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 prospectivo diseñado para evaluar la farmacocinética, seguridad e inmunogenicidad después de la administración de 7 dosis de palivizumab dentro de una sola estación de VRS, los datos farmacocinéticos indicaron que se alcanzaron niveles medios de palivizumab adecuados en los 18 niños incluidos. Se detectaron niveles bajos transitorios de anticuerpos antipalivizumab en un niño después de la segunda dosis de palivizumab, que descendieron a niveles indetectables a la quinta y séptima dosis.

En un ensayo clínico controlado con placebo en 1.287 pacientes  $\leq 24$  meses de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (639 Synagis; 648 placebo), 5 dosis de 15 mg/kg al mes 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 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 (HSCHD) 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 antes de una intervención quirúrgica correctora. 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.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

En los ensayos realizados en voluntarios adultos, el perfil farmacocinético de palivizumab fue similar al de un anticuerpo IgG<sub>1</sub> 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.

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.

### **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**

Polvo:  
Histidina  
Glicina  
Manitol (E421)

Disolvente:  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

Synagis no se debe mezclar con ningún otro medicamento ni con disolventes, excepto agua para preparaciones inyectables

### **6.3 Período de validez**

3 años  
Después de la reconstitución el producto debe utilizarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado una estabilidad en uso de 3 horas a 20 – 24 °C.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C-8°C). No congelar.  
Conservar en el envase original.

Para condiciones de conservación del producto reconstituido ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

100 mg de polvo en un vial de 10 ml (de vidrio tipo I) con un tapón (de goma de butilo) y un sello de tipo “flip-off” (de aluminio).

1 ml de agua para preparaciones inyectables en ampolla (vidrio tipo I).

Tamaño de envase de 1.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El vial de 100 mg contiene un sobrellenado para permitir la retirada de 100 mg cuando se reconstituye siguiendo las indicaciones que describen a continuación.

Para reconstituir, eliminar la parte de la lengüeta de la tapa del vial y limpiar el tapón de goma con etanol 70% o equivalente.

Añadir LENTAMENTE 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables a lo largo de la pared interior del vial para reducir la formación de espuma. Después de añadir el agua, inclinar el vial lentamente y girar suavemente durante 30 segundos. NO AGITAR EL VIAL. La solución de palivizumab debe dejarse a temperatura ambiente 20 minutos como mínimo hasta que se clarifique la solución. La solución de palivizumab no contiene conservantes y debe administrarse durante las tres horas siguientes a la preparación.

Cuando se reconstituye según las instrucciones, la concentración final es 100 mg/ml.

El aspecto de la solución reconstituida es transparente a ligeramente opalescente.

Vial de un único uso. 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**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/99/117/002

## **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: 13 de agosto de 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

08/2013

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <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

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

AbbVie S.r.l.  
04011 Campoverde di Aprilia  
(Latina)  
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**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y 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)**

No procede

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

SYNAGIS 50 mg - embalaje exterior/cartonaje

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

SINAGIS 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable  
Palivizumab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 50 mg de palivizumab, que proporciona 100mg/ml de palivizumab cuando se reconstituye según las instrucciones.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene histidina, glicina y manitol.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Contenido:

1 vial de SINAGIS 50 mg

1 ampolla de 1 ml de agua para preparaciones inyectables

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intramuscular.

Reconstituir LENTAMENTE con 0,6 ml de agua para preparaciones inyectables

Mezclar con cuidado. NO AGITAR. Dejar reposar 20 minutos.

Utilizar durante las tres horas siguientes a la reconstitución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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 DEL ALCANCE Y DE LA VISTA 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 en el embalaje original

**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**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Reino Unido

**12. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/99/117/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Aceptada justificación para no incluir el Braille

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

SYNAGIS 50 mg - Etiqueta del vial

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA DE ADMINISTRACION**

SYNAGIS 50 mg polvo para solución inyectable.  
Palivizumab.  
Vía intramuscular.

**2. FORMA DE ADMINISTRACION**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

Palivizumab 50 mg

**6. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR.**

SYNAGIS 100 mg - embalaje exterior/cartonaje

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

SINAGIS 100 mg polvo y disolvente para solución inyectable  
Palivizumab

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 100 mg, que proporciona 100mg/ml de palivizumab cuando se reconstituye según las instrucciones.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene histidina, glicina y manitol.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para solución inyectable  
Contenido:  
1 vial de SINAGIS 100 mg  
1 ampolla de 1 ml de agua para preparaciones inyectables

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía intramuscular.  
Reconstituir LENTAMENTE con 1,0 ml de agua para preparaciones inyectables  
Mezclar con cuidado. NO AGITAR. Dejar reposar 20 minutos.  
Utilizar durante las tres horas siguientes a la reconstitución.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
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 DEL ALCANCE Y DE LA VISTA 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 en el embalaje original

**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**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Reino Unido

**12. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/99/117/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Aceptada justificación para no incluir el Braille

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

SYNAGIS 100 mg - Etiqueta del vial

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA DE ADMINISTRACION**

SYNAGIS 100 mg polvo para solución inyectable.  
Palivizumab  
Vía intramuscular.

**2. FORMA DE ADMINISTRACION**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

Palivizumab 100 mg

**6. OTROS**

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

SYNAGIS Etiqueta de la ampolla con agua para preparaciones inyectables

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y, SI ES NECESARIO, VÍA(S) DE  
ADMINISTRACIÓN**

Disolvente para SYNAGIS

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD.:

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES**

1 ml Agua para preparaciones inyectables

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**SYNAGIS 50 mg polvo y disolvente para solución inyectable**  
**Palivizumab**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a su hijo personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- 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.

**Contenido del prospecto:**

1. Qué es Synagis y para qué se utiliza
2. Antes de administrar Synagis a su hijo
3. Cómo se administrará Synagis a su hijo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Synagis
6. 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 . Synagis es un medicamento que se utiliza para proteger a su hijo frente a esta grave enfermedad provocada por el VRS.

## **2. ANTES DE ADMINISTRAR SYNAGIS A SU HIJO**

### **Su hijo no debe recibir Synagis**

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo de Synagis (palivizumab) o a cualquiera de los demás componentes de Synagis (ver lista completa de excipientes 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

### **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.

## Uso con otros medicamentos

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

### Instrucciones para un uso adecuado

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

Synagis se debe administrar en dosis de 15 mg/kg de 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. 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 se da cuenta de que su hijo se ha puesto enfermo mientras está siendo tratado con Synagis?*

Si su hijo se pone enfermo consulte inmediatamente a su médico.

*¿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.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas sobre cómo se administrará este medicamento a su hijo.

## 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Synagis puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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 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.

*¿Qué otros efectos adversos puede producir Synagis?*

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.

*¿Qué se debe hacer si su hijo sufre estos efectos adversos?*

Si su hijo presenta cualquier efecto adverso después de recibir Synagis, póngase en contacto con su médico. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, contacte con su médico o farmacéutico. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo 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 fuera del alcance y de la vista de los niños

No utilice Synagis 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) hasta el momento de su utilización.

Usar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

No congelar.

Conservar en el envase original.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Synagis

- El principio activo es palivizumab, 50 mg por vial , que proporcionan una concentración final de 100 mg/ml cuando se reconstituye.
- Los demás componentes son – para el polvo: histidina, glicina y manitol.
  - para el disolvente: agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Synagis se presenta como polvo y disolvente para solución para inyección (50 mg de polvo en vial) + 1 ml de disolvente en ampolla – Tamaño de envase de 1.

Synagis es blanco a blanco hueso.

### Titular de la autorización de comercialización

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Reino Unido

### Responsable de la fabricación

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

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

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 434

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 53038305

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Farmacéutica, S.L.U.  
Tel: +34 9 1 337-5200

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 22983201

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 319 12 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Tel: +39 06 928921

Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**United Kingdom**

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

**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 (EMA) <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**

El vial de 50 mg contiene un sobrellenado para permitir la retirada de 50 mg cuando se reconstituye siguiendo las indicaciones que describen a continuación.

Para reconstituir, eliminar la parte de la lengüeta de la tapa del vial y limpiar el tapón de goma con etanol 70% o equivalente.

Añadir LENTAMENTE 0,6 ml de agua para inyectables a lo largo de la pared interior del vial para reducir la formación de espuma. Después de añadir el agua, inclinar el vial lentamente y girar suavemente durante 30 segundos.

**NO AGITAR EL VIAL.**

La solución de palivizumab debe dejarse a temperatura ambiente 20 minutos como mínimo hasta que se clarifique la solución. La solución de palivizumab no contiene conservantes y debe administrarse durante las tres horas siguientes a la preparación. Vial de un único uso. Desechar cualquier resto después de su uso.

Cuando se reconstituye según las instrucciones, la concentración final es 100 mg/ml.

El palivizumab no debe mezclarse con ningún medicamento o disolvente que no sea agua para inyectables.

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 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/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.

**PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**  
**SYNAGIS 100 mg polvo y disolvente para solución inyectable**  
**Palivizumab**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a su hijo personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- 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.

**Contenido del prospecto:**

1. ¿Qué es Synagis y para qué se utiliza?
2. Antes de administrar Synagis a su hijo
3. ¿Cómo se administrará Synagis a su hijo?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Synagis
6. 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. Synagis es un medicamento que se utiliza para proteger a su hijo frente a esta grave enfermedad provocada por el VRS.

**2. ANTES DE ADMINISTRAR SYNAGIS A SU HIJO**

**Su hijo no debe recibir Synagis**

si es alérgico (hipersensible) al principio activo (palivizumab) o a cualquiera de los demás componentes de Synagis (ver lista completa de excipientes 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

**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.

## Uso con otros medicamentos

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

### Instrucciones para un uso adecuado

*¿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 cardíaca (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 se da cuenta de que su hijo se ha puesto enfermo mientras está siendo tratado con Synagis?*

Si su hijo se pone enfermo consulte inmediatamente a su médico.

*¿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.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas sobre cómo se administrará este medicamento a su hijo.

## 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Synagis puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Synagis puede producir efectos adversos graves incluyendo:

- reacciones alérgicas graves (tales reacciones pueden potencialmente mortales o mortales)
- ver “Su hijo no debe recibir Synagis” para 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

*¿Qué otros efectos adversos puede producir Synagis?*

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.

*¿Qué se debe hacer si su hijo sufre estos efectos adversos?*

Si su hijo presenta cualquier efecto adverso después de recibir Synagis, póngase en contacto con su médico. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, contacte con su médico o farmacéutico. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo 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 fuera del alcance y de la vista de los niños

No utilice Synagis 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) hasta el momento de su utilización.

Usar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

No congelar.

Conservar en el envase original.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Synagis

- El principio activo es palivizumab, 100 mg por vial, que proporcionan una concentración final de 100 mg/ml cuando se reconstituye.
- Los demás componentes son – para el polvo: histidina, glicina y manitol.
  - para el disolvente: agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Synagis se presenta como polvo y disolvente para solución para inyección (100 mg de polvo en vial) + 1 ml de disolvente en ampolla – Tamaño de envase de 1.

Synagis es blanco a blanco hueso.

### Titular de la autorización de comercialización

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Reino Unido

### Responsable de la fabricación

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

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

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел.:+359 2 90 30 434

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 53038305

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Farmacéutica, S.L.U.  
Tel: +34 9 1 337-5200

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel + 385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.:+36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 22983201

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 319 12 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**United Kingdom**

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

**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 (EMA) <http://www.emea.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**

El vial de 100 mg contiene un sobrellenado para permitir la retirada de 100 mg cuando se reconstituye siguiendo las indicaciones que describen a continuación.

Para reconstituir, eliminar la parte de la lengüeta de la tapa del vial y limpiar el tapón de goma con etanol 70% o equivalente.

Añadir LENTAMENTE 1,0 ml de agua para inyectables a lo largo de la pared interior del vial para reducir la formación de espuma. Después de añadir el agua, inclinar el vial lentamente y girar suavemente durante 30 segundos.

**NO AGITAR EL VIAL.**

La solución de palivizumab debe dejarse a temperatura ambiente 20 minutos como mínimo hasta que se clarifique la solución. La solución de palivizumab no contiene conservantes y debe administrarse durante las tres horas siguientes a la preparación. Vial de un único uso. Desechar cualquier resto después de su uso.

Cuando se reconstituye según las instrucciones, la concentración final es 100 mg/ml.

El palivizumab no debe mezclarse con ningún medicamento o disolvente que no sea agua para inyectables.

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/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.