

AUTORIZACIÓN PARA LA TRANSICIÓN DE LA ATENCIÓN RELATIVA AL VSR, ACCESS 360™ Y CRADLE WITH CARE™

MedImmune tiene programas diseñados para asistir en la transición de su hijo, del hospital a la comunidad. A continuación se describen en forma resumida tres programas que pueden ser de ayuda para usted y su hijo esta temporada del virus sincicial respiratorio (VSR).

Transición de la atención

El formulario de transición de la atención permite a MedImmune y a sus contratistas entregar una copia de la información de mi hijo al médico externo de mi hijo, con el propósito de programar la atención médica de seguimiento recomendada por el hospital y brindar asistencia en la administración del proceso logístico de Synagis® (palivizumab). Al firmar la autorización en la siguiente página, concedo permiso al hospital para proporcionar la información médica de mi hijo a MedImmune y a sus contratistas para este propósito. Comprendo que mi decisión de firmar o no firmar este formulario no afectará el tratamiento de mi hijo en el hospital. Comprendo además que una vez que esta información salga del hospital, es posible que vuelva a ser divulgada por el destinatario y, por consiguiente, ya no esté protegida por las leyes de privacidad federales.

Access 360™ de MedImmune

Access 360 es un recurso proporcionado por MedImmune a pacientes, cuidadores y sus proveedores. Access 360 puede ayudar a los pacientes a comprender su cobertura para los productos de MedImmune y su obligación financiera, y puede ayudarlos a conectarse con recursos para cubrir el costo de sus productos de MedImmune recetados. También puede ayudar a los pacientes elegibles sin seguro y a los que se han quedado sin seguro a obtener acceso sin cargo a los productos de MedImmune. Al firmar la sección de autorización del paciente, usted permite que Access 360 tenga acceso a la información médica personal (Personal Health Information, PHI) necesaria para brindar el apoyo que usted o su proveedor de atención médica puedan solicitar.

Al firmar esta sección, se autoriza a los proveedores del paciente, incluidas las farmacias especializadas ("proveedores de atención médica") y los programas o planes de atención médica ("aseguradoras"), a compartir la PHI con Access 360, así como también con contratistas o afiliados de MedImmune. Esta PHI contiene:

- Los registros médicos del paciente relacionados con su receta.
- Información sobre los beneficios del plan de atención médica del paciente.
- Cualquier información que sea relevante para la salud del paciente o el cumplimiento relativo a la atención médica.

Access 360 y sus contratistas, y afiliados de MedImmune que realizan los servicios de reembolso, podrían ver la PHI del paciente. La PHI del paciente solo podrá usarse de las siguientes maneras:

- Para verificar, investigar y ayudar con la coordinación de la cobertura de los productos de MedImmune y el acceso a estos.
- Cuando sea necesario, para comunicarse con el paciente en relación con el programa de acceso para pacientes de MedImmune.
- Para realizar un seguimiento de las recetas de los productos de MedImmune del paciente, y los envíos de estos, si el médico del paciente lo solicita.
- Para realizar análisis internos a fin de mejorar los programas Access 360 de MedImmune para satisfacer mejor las necesidades del paciente.

Comprendo que no estoy obligado a firmar esta autorización, y que el tratamiento del paciente, el pago del tratamiento, la inscripción en el seguro médico o la elegibilidad para los beneficios por parte de los proveedores de atención médica y las aseguradoras, según corresponda, no se verán afectados si me niego a firmar esta autorización en la página siguiente. Además comprendo que, una vez que el destinatario reciba la PHI del paciente, podrá volver a divulgarla y es posible que ya no esté protegida por las leyes de privacidad federales. Comprendo que una vez que mi PHI haya sido divulgada a MedImmune, es posible que ya no esté protegida por las leyes de privacidad federales. Sin embargo, MedImmune se compromete a proteger mi PHI usándola y divulgándola solo para los fines especificados anteriormente o en la medida que requiera la ley.

Cradle with Care™

Cradle with Care es un programa concebido para informar sobre el VSR y los productos de MedImmune y para ayudarme a completar toda la serie de medicación de mi hijo recomendada por el médico para la prevención de la enfermedad grave provocada por el VSR. Al firmar la autorización en la siguiente página, acepto permitir que el hospital, las farmacias y mis proveedores de atención médica compartan información médica y personal sobre mi hijo a fin de que yo pueda recibir estas comunicaciones de MedImmune y sus contratistas. Comprendo que la capacidad de mi hijo de obtener atención del hospital o de su médico no depende de mi decisión de firmar o no este formulario. Además comprendo que es posible que las leyes de privacidad federales no protejan la información de mi hijo una vez divulgada.

Consulte la información importante sobre seguridad en el reverso.

COPIA PARA EL PADRE O LA MADRE/EL TUTOR LEGAL

Información importante sobre seguridad

¿Qué es Synagis® (palivizumab)?

Synagis es un medicamento recetado que se usa para ayudar a prevenir una enfermedad pulmonar grave provocada por el virus sincicial respiratorio (VSR) en los niños con riesgo alto de sufrir enfermedad pulmonar grave provocada por el VSR.

¿Quiénes no deben recibir Synagis?

Los niños no deben recibir Synagis si alguna vez tuvieron una reacción alérgica grave al medicamento. Los signos y síntomas de una reacción alérgica grave podrían incluir erupción cutánea que provoca picazón, hinchazón de la cara, dificultad para tragar, dificultad para respirar, color azulado de la piel, debilidad muscular o músculos blandos, descenso de la presión arterial y/o falta de respuesta. Si su hijo presenta alguno de estos signos o síntomas de una reacción alérgica grave después de recibir Synagis, asegúrese de informarlo al proveedor de atención médica de su hijo u obtenga ayuda médica de inmediato.

¿Cómo se administra Synagis?

Synagis se administra en forma de inyección, generalmente en el músculo del muslo, todos los meses durante la temporada del VSR. Su hijo debe recibir la primera inyección de Synagis antes de que comience la temporada del VSR para ayudar a protegerlo antes de que el VSR se vuelva activo. Cuando el VSR es más activo, su hijo tendrá que recibir inyecciones de Synagis cada 28 a 30 días para ayudar a protegerlo de la enfermedad grave provocada por el VSR durante un mes aproximadamente. Su hijo debe continuar recibiendo inyecciones mensuales de Synagis hasta el final de la temporada del VSR. Después de recibir Synagis, su hijo de todos modos podría contraer la enfermedad grave provocada por el VSR. Si su hijo presenta una infección por el VSR, debe continuar recibiendo sus inyecciones mensuales durante la temporada del VSR para ayudar a prevenir la enfermedad grave provocada por nuevas infecciones del VSR.

No se ha establecido la eficacia de las inyecciones de Synagis administradas con una frecuencia menor que una vez por mes durante la temporada del VSR.

¿Cuáles son los efectos secundarios de Synagis?

Entre los posibles efectos secundarios graves, se incluye una reacción alérgica grave, que puede producirse después de cualquier dosis de Synagis. Estas reacciones pueden poner en riesgo la vida o provocar la muerte. También se ha informado la aparición de moretones inusuales y/o de grupos de pequeñas manchas rojas en la piel.

Algunos efectos secundarios frecuentes de Synagis son fiebre y erupción cutánea. Otros posibles efectos secundarios incluyen reacciones cutáneas alrededor del área donde se administró la inyección (como enrojecimiento, hinchazón, calor o molestias).

Consulte la información de prescripción completa que se adjunta, que incluye la información para el paciente.

AUTHORIZATION FOR TRANSITION OF RSV CARE, ACCESS 360™, AND CRADLE WITH CARE™

Patient's name _____ Patient's insurance carrier _____
Birth date _____ Birth weight _____ lb _____ oz Date of discharge _____ Medical record # (optional) _____
Parent/caregiver information _____
(Name) (Mobile phone) (Email)
Parent/caregiver address _____
(Street) (Apt) (City) (State) (Zip)
Hospital information _____
(Hospital name) (Hospital contact) (Phone) (Hospital Zip Field)
Pediatrician/specialist _____
(Name) (Practice Name) (Phone) (Fax)
Pediatrician/specialist's address _____
(Street) (Suite) (City) (State) (Zip)

High-risk infant:

- ☐ (Prematurity) Born at _____ GA (weeks/days) ☐ Bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease of prematurity (BPD/CLDP)
Risk factors/other _____ ☐ Hemodynamically significant congenital heart disease (CHD)

Dosing assessment/schedule:

- ☐ Patient received initial dose in hospital Date _____ ☐ Patient should be considered for Synagis® (palivizumab) in the outpatient setting
Date of next dose _____

Select Safety Information

Common side effects of Synagis® (palivizumab) include fever and rash. Other possible side effects include skin reactions around the area where the shot was given (like redness, swelling, warmth, or discomfort). **Please see Important Safety Information on next page.**

Transition of Care

By signing below, I am allowing _____ (Hospital) to give my child's information included on this form to MedImmune and its contractors for the purposes described in the "Transition of Care" section on the previous page. At any time, I can change my mind and decide I no longer want the Hospital to give my child's information to MedImmune or its contractors by sending the Hospital a letter canceling my authorization. However, if the Hospital has already given the information to MedImmune before they receive my letter, this Hospital will not ask MedImmune to give this information back.

Signature of Parent/Caregiver _____

Date _____

This authorization expires two (2) years from the date I sign this form unless a shorter period is required by state law.

MedImmune Access 360™ Patient Authorization

By signing below, I agree to the use and disclosure of the patient's PHI and who may see it for the purposes described in the "MedImmune Access 360" section of the previous page. If I cancel this Authorization, the Healthcare Providers and Insurers are prohibited from further disclosing the patient's PHI to MedImmune, including its contractors and affiliates; however, it will not impact MedImmune's ability to use and disclose PHI already received prior to the receipt of the revocation. If I refuse to sign this Authorization, or revoke it later, the patient will not be able to receive assistance from MedImmune Access 360 Programs. I may revoke (cancel) this Authorization at any time in writing by mailing a letter to P.O. Box 5758, Louisville, KY 40255-0758 or calling Access 360 at 1-877-778-9010. Once the recipient receives the patient's PHI, it may be redisclosed by the recipient and may no longer be protected by federal privacy laws.

Signature of Parent/Caregiver _____

Date _____

This authorization expires two (2) years from the date I sign this form unless a shorter period is required by state law.

Cradle with Care™

By signing below, I am allowing the Hospital and my child's healthcare providers to give my child's information to MedImmune and its contractors for the purposes described in the "Cradle with Care" section on the previous page. At any time, I can change my mind and decide I no longer want my child's doctors to give my child's information to MedImmune or its contractors. I may revoke (cancel) this Authorization at any time in writing by mailing a letter to P.O. Box 5758, Louisville, KY 40255-0758 or faxing it to 1-866-252-1749. However, if my child's information was already given to MedImmune before a letter was received, then my child's doctors/Hospital will not ask MedImmune to give this information back. I understand that the Cradle with Care program can send me text messages if I provide my mobile number above and that text messaging rates may apply.

Signature of Parent/Caregiver _____

Date _____

This authorization expires two (2) years from the date I sign this form unless a shorter period is required by state law.

Important Safety Information

What is Synagis® (palivizumab)?

Synagis is a prescription medication that is used to help prevent a serious lung disease caused by respiratory syncytial virus (RSV) in children at high risk for severe lung disease from RSV.

Who should not receive Synagis?

Children should not receive Synagis if they have ever had a severe allergic reaction to it. Signs and symptoms of a severe allergic reaction could include itchy rash; swelling of the face; difficulty swallowing; difficulty breathing; bluish color of the skin; muscle weakness or floppiness; a drop in blood pressure; and/or unresponsiveness. If your child has any of these signs or symptoms of a severe allergic reaction after getting Synagis, be sure to tell your child's healthcare provider or get medical help right away.

How is Synagis given?

Synagis is given as a shot, usually in the thigh muscle, each month during the RSV season. Your child should receive their first Synagis shot before the RSV season starts, to help protect them before RSV becomes active. When RSV is most active, your child will need to receive Synagis shots every 28-30 days to help protect them from severe RSV disease for about a month. Your child should continue to receive monthly shots of Synagis until the end of RSV season. Your child may still get severe RSV disease after receiving Synagis. If your child has an RSV infection, they should continue to get their monthly shots throughout the RSV season to help prevent severe disease from new RSV infections.

The effectiveness of Synagis shots given less than monthly throughout the RSV season has not been established.

What are the side effects of Synagis?

Possible, serious side effects include severe allergic reaction, which may occur after any dose of Synagis. Such reactions may be life-threatening or cause death. Unusual bruising and/or groups of tiny red spots on the skin have also been reported.

Common side effects of Synagis include fever and rash. Other possible side effects include skin reactions around the area where the shot was given (like redness, swelling, warmth, or discomfort).

Please see accompanying full Prescribing Information, including patient information.

AUTHORIZATION FOR TRANSITION OF RSV CARE, ACCESS 360™, AND CRADLE WITH CARE™

Patient's name _____ Patient's insurance carrier _____
Birth date _____ Birth weight _____ lb _____ oz Date of discharge _____ Medical record # (optional) _____
Parent/caregiver information _____
(Name) (Mobile phone) (Email)
Parent/caregiver address _____
(Street) (Apt) (City) (State) (Zip)
Hospital information _____
(Hospital name) (Hospital contact) (Phone) (Hospital Zip Field)
Pediatrician/specialist _____
(Name) (Practice Name) (Phone) (Fax)
Pediatrician/specialist's address _____
(Street) (Suite) (City) (State) (Zip)

High-risk infant:

- ☐ (Prematurity) Born at _____ GA (weeks/days) ☐ Bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease of prematurity (BPD/CLDP)
Risk factors/other _____ ☐ Hemodynamically significant congenital heart disease (CHD)

Dosing assessment/schedule:

- ☐ Patient received initial dose in hospital Date _____ ☐ Patient should be considered for Synagis® (palivizumab) in the outpatient setting
Date of next dose _____

Select Safety Information

Common side effects of Synagis® (palivizumab) include fever and rash. Other possible side effects include skin reactions around the area where the shot was given (like redness, swelling, warmth, or discomfort). **Please see Important Safety Information on next page.**

Transition of Care

By signing below, I am allowing _____ (Hospital) to give my child's information included on this form to MedImmune and its contractors for the purposes described in the "Transition of Care" section on the previous page. At any time, I can change my mind and decide I no longer want the Hospital to give my child's information to MedImmune or its contractors by sending the Hospital a letter canceling my authorization. However, if the Hospital has already given the information to MedImmune before they receive my letter, this Hospital will not ask MedImmune to give this information back.

Signature of Parent/Caregiver _____

Date _____

This authorization expires two (2) years from the date I sign this form unless a shorter period is required by state law.

MedImmune Access 360™ Patient Authorization

By signing below, I agree to the use and disclosure of the patient's PHI and who may see it for the purposes described in the "MedImmune Access 360" section of the previous page. If I cancel this Authorization, the Healthcare Providers and Insurers are prohibited from further disclosing the patient's PHI to MedImmune, including its contractors and affiliates; however, it will not impact MedImmune's ability to use and disclose PHI already received prior to the receipt of the revocation. If I refuse to sign this Authorization, or revoke it later, the patient will not be able to receive assistance from MedImmune Access 360 Programs. I may revoke (cancel) this Authorization at any time in writing by mailing a letter to P.O. Box 5758, Louisville, KY 40255-0758 or calling Access 360 at 1-877-778-9010. Once the recipient receives the patient's PHI, it may be redisclosed by the recipient and may no longer be protected by federal privacy laws.

Signature of Parent/Caregiver _____

Date _____

This authorization expires two (2) years from the date I sign this form unless a shorter period is required by state law.

Cradle with Care™

By signing below, I am allowing the Hospital and my child's healthcare providers to give my child's information to MedImmune and its contractors for the purposes described in the "Cradle with Care" section on the previous page. At any time, I can change my mind and decide I no longer want my child's doctors to give my child's information to MedImmune or its contractors. I may revoke (cancel) this Authorization at any time in writing by mailing a letter to P.O. Box 5758, Louisville, KY 40255-0758 or faxing it to 1-866-252-1749. However, if my child's information was already given to MedImmune before a letter was received, then my child's doctors/Hospital will not ask MedImmune to give this information back. I understand that the Cradle with Care program can send me text messages if I provide my mobile number above and that text messaging rates may apply.

Signature of Parent/Caregiver _____

Date _____

This authorization expires two (2) years from the date I sign this form unless a shorter period is required by state law.

Información importante sobre seguridad

¿Qué es Synagis® (palivizumab)?

Synagis es un medicamento recetado que se usa para ayudar a prevenir una enfermedad pulmonar grave provocada por el virus sincicial respiratorio (VSR) en los niños con riesgo alto de sufrir enfermedad pulmonar grave provocada por el VSR.

¿Quiénes no deben recibir Synagis?

Los niños no deben recibir Synagis si alguna vez tuvieron una reacción alérgica grave al medicamento. Los signos y síntomas de una reacción alérgica grave podrían incluir erupción cutánea que provoca picazón, hinchazón de la cara, dificultad para tragar, dificultad para respirar, color azulado de la piel, debilidad muscular o músculos blandos, descenso de la presión arterial y/o falta de respuesta. Si su hijo presenta alguno de estos signos o síntomas de una reacción alérgica grave después de recibir Synagis, asegúrese de informarlo al proveedor de atención médica de su hijo u obtenga ayuda médica de inmediato.

¿Cómo se administra Synagis?

Synagis se administra en forma de inyección, generalmente en el músculo del muslo, todos los meses durante la temporada del VSR. Su hijo debe recibir la primera inyección de Synagis antes de que comience la temporada del VSR para ayudar a protegerlo antes de que el VSR se vuelva activo. Cuando el VSR es más activo, su hijo tendrá que recibir inyecciones de Synagis cada 28 a 30 días para ayudar a protegerlo de la enfermedad grave provocada por el VSR durante un mes aproximadamente. Su hijo debe continuar recibiendo inyecciones mensuales de Synagis hasta el final de la temporada del VSR. Después de recibir Synagis, su hijo de todos modos podría contraer la enfermedad grave provocada por el VSR. Si su hijo presenta una infección por el VSR, debe continuar recibiendo sus inyecciones mensuales durante la temporada del VSR para ayudar a prevenir la enfermedad grave provocada por nuevas infecciones del VSR.

No se ha establecido la eficacia de las inyecciones de Synagis administradas con una frecuencia menor que una vez por mes durante la temporada del VSR.

¿Cuáles son los efectos secundarios de Synagis?

Entre los posibles efectos secundarios graves, se incluye una reacción alérgica grave, que puede producirse después de cualquier dosis de Synagis. Estas reacciones pueden poner en riesgo la vida o provocar la muerte. También se ha informado la aparición de moretones inusuales y/o de grupos de pequeñas manchas rojas en la piel.

Algunos efectos secundarios frecuentes de Synagis son fiebre y erupción cutánea. Otros posibles efectos secundarios incluyen reacciones cutáneas alrededor del área donde se administró la inyección (como enrojecimiento, hinchazón, calor o molestias).

Consulte la información de prescripción completa que se adjunta, que incluye la información para el paciente.

AUTHORIZATION FOR TRANSITION OF RSV CARE, ACCESS 360™, AND CRADLE WITH CARE™

Patient's name _____ Patient's insurance carrier _____
Birth date _____ Birth weight _____ lb _____ oz Date of discharge _____ Medical record # (optional) _____
Parent/caregiver information _____
(Name) (Mobile phone) (Email)
Parent/caregiver address _____
(Street) (Apt) (City) (State) (Zip)
Hospital information _____
(Hospital name) (Hospital contact) (Phone) (Hospital Zip Field)
Pediatrician/specialist _____
(Name) (Practice Name) (Phone) (Fax)
Pediatrician/specialist's address _____
(Street) (Suite) (City) (State) (Zip)

High-risk infant:

- ☐ (Prematurity) Born at _____ GA (weeks/days) ☐ Bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease of prematurity (BPD/CLDP)
Risk factors/other _____ ☐ Hemodynamically significant congenital heart disease (CHD)

Dosing assessment/schedule:

- ☐ Patient received initial dose in hospital Date _____ ☐ Patient should be considered for Synagis® (palivizumab) in the outpatient setting
Date of next dose _____

Select Safety Information

Common side effects of Synagis® (palivizumab) include fever and rash. Other possible side effects include skin reactions around the area where the shot was given (like redness, swelling, warmth, or discomfort). **Please see Important Safety Information on next page.**

Transition of Care

By signing below, I am allowing _____ (Hospital) to give my child's information included on this form to MedImmune and its contractors for the purposes described in the "Transition of Care" section on the previous page. At any time, I can change my mind and decide I no longer want the Hospital to give my child's information to MedImmune or its contractors by sending the Hospital a letter canceling my authorization. However, if the Hospital has already given the information to MedImmune before they receive my letter, this Hospital will not ask MedImmune to give this information back.

Signature of Parent/Caregiver _____

Date _____

This authorization expires two (2) years from the date I sign this form unless a shorter period is required by state law.

MedImmune Access 360™ Patient Authorization

By signing below, I agree to the use and disclosure of the patient's PHI and who may see it for the purposes described in the "MedImmune Access 360" section of the previous page. If I cancel this Authorization, the Healthcare Providers and Insurers are prohibited from further disclosing the patient's PHI to MedImmune, including its contractors and affiliates; however, it will not impact MedImmune's ability to use and disclose PHI already received prior to the receipt of the revocation. If I refuse to sign this Authorization, or revoke it later, the patient will not be able to receive assistance from MedImmune Access 360 Programs. I may revoke (cancel) this Authorization at any time in writing by mailing a letter to P.O. Box 5758, Louisville, KY 40255-0758 or calling Access 360 at 1-877-778-9010. Once the recipient receives the patient's PHI, it may be redisclosed by the recipient and may no longer be protected by federal privacy laws.

Signature of Parent/Caregiver _____

Date _____

This authorization expires two (2) years from the date I sign this form unless a shorter period is required by state law.

Cradle with Care™

By signing below, I am allowing the Hospital and my child's healthcare providers to give my child's information to MedImmune and its contractors for the purposes described in the "Cradle with Care" section on the previous page. At any time, I can change my mind and decide I no longer want my child's doctors to give my child's information to MedImmune or its contractors. I may revoke (cancel) this Authorization at any time in writing by mailing a letter to P.O. Box 5758, Louisville, KY 40255-0758 or faxing it to 1-866-252-1749. However, if my child's information was already given to MedImmune before a letter was received, then my child's doctors/Hospital will not ask MedImmune to give this information back. I understand that the Cradle with Care program can send me text messages if I provide my mobile number above and that text messaging rates may apply.

Signature of Parent/Caregiver _____

Date _____

This authorization expires two (2) years from the date I sign this form unless a shorter period is required by state law.

HOSPITAL COPY

Important Safety Information

What is Synagis® (palivizumab)?

Synagis is a prescription medication that is used to help prevent a serious lung disease caused by respiratory syncytial virus (RSV) in children at high risk for severe lung disease from RSV.

Who should not receive Synagis?

Children should not receive Synagis if they have ever had a severe allergic reaction to it. Signs and symptoms of a severe allergic reaction could include itchy rash; swelling of the face; difficulty swallowing; difficulty breathing; bluish color of the skin; muscle weakness or floppiness; a drop in blood pressure; and/or unresponsiveness. If your child has any of these signs or symptoms of a severe allergic reaction after getting Synagis, be sure to tell your child's healthcare provider or get medical help right away.

How is Synagis given?

Synagis is given as a shot, usually in the thigh muscle, each month during the RSV season. Your child should receive their first Synagis shot before the RSV season starts, to help protect them before RSV becomes active. When RSV is most active, your child will need to receive Synagis shots every 28-30 days to help protect them from severe RSV disease for about a month. Your child should continue to receive monthly shots of Synagis until the end of RSV season. Your child may still get severe RSV disease after receiving Synagis. If your child has an RSV infection, they should continue to get their monthly shots throughout the RSV season to help prevent severe disease from new RSV infections.

The effectiveness of Synagis shots given less than monthly throughout the RSV season has not been established.

What are the side effects of Synagis?

Possible, serious side effects include severe allergic reaction, which may occur after any dose of Synagis. Such reactions may be life-threatening or cause death. Unusual bruising and/or groups of tiny red spots on the skin have also been reported.

Common side effects of Synagis include fever and rash. Other possible side effects include skin reactions around the area where the shot was given (like redness, swelling, warmth, or discomfort).

Please see accompanying full Prescribing Information, including patient information.

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

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

SYNAGIS® (palivizumab) inyectable, para uso intramuscular
Aprobación estadounidense inicial: 1998

INDICACIONES Y USO

Synagis es un anticuerpo monoclonal que inhibe la proteína F del virus sincicial respiratorio (VSR) indicado para la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior causadas por el VSR en niños que corren alto riesgo de desarrollar la enfermedad por el VSR.

- Se establecieron la seguridad y la eficacia en niños con displasia broncopulmonar (DBP), bebés con antecedentes de nacimiento prematuro (edad gestacional ≤ 35 semanas) y niños con cardiopatías congénitas (CC) hemodinámicamente significativas.
- No se han establecido la seguridad y la eficacia de Synagis para tratar la enfermedad del VSR. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Synagis es de 15 mg/kg del peso corporal administrada por inyección intramuscular antes del inicio de la temporada del VSR, administrándose las dosis restantes en forma mensual a lo largo de la temporada del VSR. (2.1)

Los niños sometidos a derivación cardiopulmonar deben recibir una dosis adicional de Synagis lo más pronto posible después del procedimiento de derivación cardiopulmonar (aunque haya pasado menos de un mes desde la dosis anterior). De ahí en adelante, las dosis deben administrarse mensualmente de acuerdo a lo programado. (2.1, 12.3)

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1	INDICACIONES Y USO
2	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1	Información posológica
2.2	Instrucciones para la administración
3	PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES POSOLÓGICAS
4	CONTRAINDICACIONES
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1	Reacciones de hipersensibilidad
5.2	Trastornos de la coagulación
5.3	Interferencia con la prueba diagnóstica del VSR
5.4	Tratamiento de la enfermedad del VSR
5.5	Administración correcta
6	REACCIONES ADVERSAS
6.1	Experiencia de los estudios clínicos
6.2	Experiencia posmercado
7	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

INDICACIONES Y USO

Synagis está indicado para la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior causadas por el virus sincicial respiratorio (VSR) en niños que corren alto riesgo de desarrollar la enfermedad por el VSR.

El siguiente punto debe considerarse al recetar Synagis:

- Se establecieron la seguridad y la eficacia en niños con displasia broncopulmonar (DBP), bebés con antecedentes de nacimiento prematuro (edad gestacional ≤ 35 semanas) y niños con cardiopatías congénitas (CC) hemodinámicamente significativas [véase Estudios clínicos (14)].
- No se han establecido la seguridad y la eficacia de Synagis para tratar la enfermedad por el VSR.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Información posológica

La dosis recomendada de Synagis es de 15 mg por kg de peso corporal, administrada mensualmente por inyección intramuscular. La primera dosis de Synagis debe administrarse antes del inicio de la temporada del VSR y las dosis restantes deben administrarse mensualmente a lo largo de la temporada del VSR. Los niños que desarrollan infecciones por el VSR deben seguir recibiendo dosis mensuales a lo largo de la temporada del VSR. En el hemisferio norte, la temporada del VSR comienza típicamente en noviembre y dura hasta fines de abril, pero puede comenzar antes o persistir después en ciertas comunidades. Los niveles séricos de Synagis disminuyen tras la derivación cardiopulmonar [véase Farmacología clínica (12.3)]. Los niños sometidos a derivación cardiopulmonar deben recibir una dosis adicional de Synagis lo más pronto posible después del procedimiento de derivación cardiopulmonar (aunque todavía no haya pasado un mes desde la dosis anterior). De ahí en adelante, las dosis deben administrarse mensualmente de acuerdo a lo programado.

No se ha establecido la eficacia de Synagis en dosis de menos de 15 mg por kg ni de la administración más que mensual a lo largo de la temporada del VSR.

Instrucciones sobre la administración

- NO DILUIR EL PRODUCTO.
- NO SACUDIR NI AGITAR EL FRASCO VIGOROSAMENTE.
- Debe realizarse una inspección visual de los productos farmacológicos parenterales para detectar partículas y decoloración antes de la administración. No usar ningún frasco que muestre partículas o decoloración.

PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES POSOLÓGICAS

Frascos monodosis de solución líquida: 50 mg por 0,5 ml y 100 mg por 1 ml (3)

CONTRAINDICACIONES

Reacción de hipersensibilidad significativa previa a Synagis (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se han referido anafilaxia y choque anafiláctico (incluidos casos fatales) y otras reacciones de hipersensibilidad aguda intensas. Suspender Synagis permanentemente y administrar los medicamentos apropiados si se producen tales reacciones. (5.1)
- Al igual que cualquier inyección intramuscular, Synagis debe administrarse con cautela a niños con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación. (5.2)
- Es posible que el palivizumab interfiera con pruebas diagnósticas del VSR de base inmunológica como algunos ensayos basados en la detección de antígenos. (5.3, 12.4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que ocurren en el 10% o más de los pacientes y con una frecuencia de al menos el 1% más que con el placebo son la fiebre y el sarpullido. (6.1)

Para informar de REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con MedImmune al 1-877-663-4411 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños mayores de 24 meses de edad al principio de la administración. (8.4)

Véase el 17 para INFORMACIÓN PARA ACONSEJAR AL PACIENTE y la rotulación para pacientes aprobada por la FDA.

Revisión: 03/2014

8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1	Embarazo
8.4	Uso pediátrico
10	SOBREDOSIS
11	DESCRIPCIÓN
12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1	Mecanismo de acción
12.3	Farmacocinética
12.4	Microbiología
13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, menoscabo de fertilidad
14	ESTUDIOS CLÍNICOS
16	PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17	INFORMACIÓN PARA ACONSEJAR AL CLIENTE

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

- Usando técnicas asépticas, fijar una aguja estéril en una jeringa estéril. Quitar el capuchón del frasco de Synagis y limpiar el tapón de goma con un desinfectante (p. ej., alcohol isopropílico al 70%). Introducir la aguja en el frasco y llenar la jeringa con un volumen apropiado de la solución. Administrar inmediatamente después de llenar la jeringa con la dosis.
- Synagis debe administrarse en una dosis de 15 mg por kg de manera intramuscular usando una técnica aséptica, preferentemente en el aspecto anterolateral del muslo. No debe usarse el glúteo rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de dañar el nervio ciático. La dosis (volumen de inyección en ml) por mes = peso del paciente (kg) x 15 mg por kg ÷ 100 mg por ml de Synagis. Los volúmenes de inyección mayores de 1 ml deben administrarse en dosis dividida.
- Synagis se suministra en frascos monodosis y no contiene conservantes. No volver a ingresar en el frasco después de retirar el fármaco; desechar la porción no usada. Administrar solo una dosis por frasco.
- Usar jeringas y agujas descartables estériles. Para evitar la transmisión de virus de hepatitis u otros agentes infecciosos de una persona a otra, NO volver a usar las jeringas y las agujas.

PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES POSOLÓGICAS

Frascos monodosis de solución líquida: 50 mg por 0,5 ml y 100 mg por 1 ml.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad

Se han referido casos de anafilaxia y choque anafiláctico, incluidos casos fatales, tras la exposición inicial o la reexposición a Synagis. También se han referido otras reacciones de hipersensibilidad aguda, que pueden ser intensas, ante la exposición inicial o la reexposición a Synagis. Las señales y los síntomas pueden incluir urticaria, prurito, angioedema, disnea, insuficiencia respiratoria, cianosis, hipotonía, hipertensión y falta de respuesta. Se desconoce la relación entre estas reacciones y el desarrollo de anticuerpos contra Synagis. Si se produce una reacción de hipersensibilidad significativa con Synagis, debe suspenderse su uso permanentemente. Si se produce anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad significativa, deben administrarse los medicamentos apropiados (p. ej., epinefrina) y proveer los cuidados de apoyo necesarios. Si se produce una reacción

de hipersensibilidad leve, debe usarse el criterio clínico respecto de la readministración cautelosa de Synagis.

5.2 Trastornos de la coagulación

Synagis es para uso intramuscular solamente. Al igual que cualquier inyección intramuscular, Synagis debe administrarse con cautela a niños con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

5.3 Interferencia con la prueba diagnóstica del VSR

El palivizumab puede interferir con pruebas diagnósticas del VSR de base inmunológica, como algunos ensayos basados en la detección de antígenos. Además, el palivizumab inhibe la replicación viral en cultivo celular y por lo tanto también puede interferir con ensayos de cultivo viral. El palivizumab no interfiere con los ensayos basados en la reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa. La interferencia con el ensayo podría terminar en resultados negativos falsos en las pruebas diagnósticas del VSR. Por lo tanto, cuando se obtienen los resultados de las pruebas diagnósticas, deben usarse junto con los hallazgos clínicos para guiar las decisiones médicas [véase *Microbiología* (12.4)].

5.4 Tratamiento de la enfermedad del VSR

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Synagis en el tratamiento de la enfermedad del VSR.

5.5 Administración correcta

El frasco monodosis de Synagis no contiene conservantes. La administración de Synagis debe realizarse inmediatamente después de retirar la dosis del frasco. No se debe volver a ingresar en el frasco. Debe desecharse la porción no usada.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

6.1 Experiencia en los estudios clínicos

Porque los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían mucho, no se pueden comparar los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro fármaco y tal vez no reflejen los índices observados en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Synagis (n=1639) comparado con un placebo (n=1143) en niños de 3 días a 24,1 meses de edad con alto riesgo de hospitalización relacionada con el VSR en dos ensayos clínicos. El ensayo 1 se realizó durante una sola temporada del VSR y estudió un total de 1502 niños de 24 meses de edad o menos con CC o bebés prematuros (35 semanas de gestación o menos) que tenían 6 meses de edad o menos al ingresar en el estudio. El ensayo 2 se realizó a lo largo de cuatro temporadas consecutivas entre un total de 1287 niños de 24 meses de edad o menos con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas.

En los ensayos 1 y 2 combinados, se refirieron fiebre y sarpullido cada uno más frecuentemente entre los receptores del Synagis que del placebo, 27% contra 25% y 12% contra 10%, respectivamente. Las reacciones adversas observadas en un estudio cruzado de 153 pacientes que comparaba las formulaciones líquidas y liofilizadas fueron comparables para las dos formulaciones y fueron similares a las observadas con Synagis en los ensayos 1 y 2.

Inmunogenicidad

En el ensayo 1, la incidencia del anticuerpo anti-palivizumab tras la cuarta inyección fue del 1,1% en el grupo del placebo y del 0,7% en el grupo de Synagis. En los niños que recibieron Synagis durante una segunda temporada, uno de los cincuenta y seis niños tuvo una reactividad de baja titulación pasajera. Esta reactividad no estaba asociada con eventos adversos ni con cambios en las concentraciones séricas. No se evaluó la inmunogenicidad en el ensayo 2.

Se realizó un ensayo de niños prematuros de alto riesgo de 24 meses de edad o menos para evaluar la inmunogenicidad de la formulación liofilizada de Synagis (usada en los ensayos 1 y 2 antes nombrados) y la formulación líquida de Synagis. Treientos setenta y nueve niños contribuyeron al análisis de 4 a 6 meses después de la dosis final. El índice de anticuerpos anti-palivizumab en este momento de evaluación fue bajo para ambas formulaciones (no se detectaron anticuerpos anti-palivizumab en ningún sujeto del grupo de la formulación líquida y se detectaron en un sujeto en el grupo de la formulación liofilizada (0,5%) con un índice general del 0,3% para los dos grupos de tratamiento combinados).

Estos datos reflejan el porcentaje de niños cuyos resultados de prueba se consideraron positivos para anticuerpos contra el palivizumab en un ensayo inmuoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y dependen mucho de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

El ELISA tiene limitaciones importantes en la detección de anticuerpos anti-palivizumab en presencia de palivizumab. Es probable que las muestras de inmunogenicidad analizadas con el ensayo de ELISA hayan contenido palivizumab en niveles que podrían interferir con la detección de los anticuerpos anti-palivizumab.

Se usó un ensayo de inmunogenicidad basado en la electroquímica luminiscente (EQL), con una mayor tolerancia de la presencia de palivizumab que el ELISA, para evaluar la presencia de anticuerpos anti-palivizumab en muestras de sujetos de dos ensayos clínicos adicionales. Los índices de resultados positivos para anticuerpos anti-palivizumab fueron del 1,1% y del 1,5%.

6.2 Experiencia posmercado

Se han identificado las siguientes reacciones adversas después de la aprobación del uso de Synagis. Porque estas reacciones representan informes voluntarios de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia intensa (recuento de plaquetas de menos de 50.000 por microlitro)

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

La información limitada de los informes posmercado sugieren que, dentro de una sola temporada del VSR, los eventos adversos tras seis dosis o más de Synagis son similares en naturaleza y frecuencia a los que ocurren después de las primeras cinco dosis iniciales.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se realizaron estudios formales de la interacción entre fármacos. En el ensayo 1, las proporciones de niños en los grupos del placebo y de Synagis que recibieron vacunas infantiles rutinarias, una vacuna antigripal, broncodilatadores o corticosteroides fueron similares y no se observó ningún aumento incremental en los niños que recibían estos agentes.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría C del embarazo: Synagis no está indicado para uso en adultos. No se sabe si Synagis puede causar daño fetal ni si puede afectar la capacidad reproductora cuando se administra a la mujer embarazada.

Datos de animales

No se han realizado estudios sobre la reproducción en animales.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Synagis en niños mayores de 24 meses de edad al comenzar la administración.

10 SOBREDOSIS

Se han referido sobredosis de hasta 85 mg por kg en estudios clínicos y en la experiencia posmercado con Synagis y se refirieron reacciones adversas en algunos casos. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar señales o síntomas de reacciones adversas y realizar el tratamiento sintomático apropiado.

11 DESCRIPCIÓN

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1K) producido por la tecnología del ADN recombinante, dirigido a un epítipo en el sitio antigénico A de la proteína F del VSR. El palivizumab es un compuesto de secuencias de anticuerpos humanos (95%) y murinos (5%). La secuencia de cadena pesada humana se derivó de los dominios constantes del IgG1 humano y las regiones de armazón variables de los genes VH Cor y Cess. La secuencia de cadena liviana humana se derivó del dominio constante de CK y las regiones de armazón variables del gen VL K104 con JK -4. Las secuencias murinas se derivaron de un anticuerpo monoclonal murino Mab 1129 en un proceso que involucró el injerto de las regiones determinantes de complementariedad murina en las marcos de anticuerpos humanos. Palivizumab está compuesto de dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas y tiene un peso molecular de aproximadamente 148.000 daltones.

Synagis se suministra en forma de solución líquida estéril sin conservantes en 100 mg por ml para la administración por inyección intramuscular. No se usan timerosal ni otras sales que contengan mercurio en la producción de Synagis. La solución tiene un pH de 6,0 y debe tener un aspecto transparente o levemente opalescente.

Cada frasco monodosis de 100 mg de solución líquida de Synagis contiene 100 mg de palivizumab y también contiene cloruro (0,5 mg), glicina (0,1 mg) e histidina (3,9 mg) en un volumen de 1 ml.

Cada frasco monodosis de 50 mg de solución líquida de Synagis contiene 50 mg de palivizumab y también contiene cloruro (0,2 mg), glicina (0,06 mg) e histidina (1,9 mg) en un volumen de 0,5 ml.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante con actividad anti-VSR [véase *Microbiología* (12.4)].

12.3 Farmacocinética

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

En 139 niños de 24 meses de edad o menos con CC hemodinámicamente significativa que recibieron Synagis y fueron sometidos a derivación cardiopulmonar para cirugía a corazón abierto, la concentración sérica de palivizumab media \pm DE fue de 98 ± 52 mcg por ml antes de la derivación y bajó a 41 ± 33 mcg por ml después de la derivación, una reducción del 58% [véase *Posología y administración* (2.1)]. Se desconoce el significado clínico de esta reducción.

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

Se estudiaron la farmacocinética y la seguridad de la solución líquida de Synagis y de la formulación liofilizada de Synagis administradas por inyección intramuscular a razón de 15 mg por kg en un ensayo cruzado de 153 bebés de 6 meses de edad o menos con antecedentes de prematuridad. Los resultados de este ensayo indicaron que las concentraciones séricas mínimas de palivizumab eran comparables entre la solución líquida y la formulación liofilizada, que fue la formulación usada en los estudios clínicos. Se realizó un análisis de la farmacocinética poblacional en 22 estudios en 1800 pacientes (1684 pacientes pediátricos y 116 pacientes adultos) para caracterizar la farmacocinética de palivizumab y la variabilidad entre sujetos en las concentraciones séricas. La farmacocinética de palivizumab se describió mediante un modelo lineal de dos compartimentos con una semivida de eliminación de 24,5 días en pacientes pediátricos. La depuración de palivizumab en un paciente pediátrico típico (peso corporal de 4,5 kg) de hasta 24 meses, sin cardiopatía congénita (CC) se estimó en 11 ml por día con una biodisponibilidad del 70% luego de la administración intramuscular. La variabilidad entre

pacientes con respecto a la depuración del fármaco fue del 48.7% (CV%). En el análisis de covariables no se identificaron los factores que podrían explicar la variabilidad entre pacientes a fin de predecir las concentraciones séricas a priori en un paciente individual.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

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

Actividad antiviral

Se evaluó la actividad antiviral del palivizumab en un ensayo de microneutralización en el cual se incubaron concentraciones cada vez mayores de anticuerpo con el VSR antes de agregar las células epiteliales humanas HEP-2. Tras una incubación de 4 a 5 días, se midió el antígeno del VSR en un ensayo ELISA. Se expresa la titulación de la neutralización (concentración efectiva media [CE50] como la concentración de anticuerpos requerida para reducir la detección del antígeno del VSR en un 50%, en comparación con células infectadas por el virus no tratadas. El palivizumab mostró valores de CE50 medianos de 0,65 mcg por ml (media 0,75 ± 0,53 mcg por ml; n=69, rango 0,07-2,89 mcg por ml) y 0,28 mcg por ml (media 0,35 ± 0,23 mcg por ml; n=35, rango 0,03-0,88 mcg por ml) contra aislados clínicos de VSR A y VSR B, respectivamente. La mayoría de los aislados clínicos del VSR ensayados (n=96) se obtuvieron de sujetos a lo largo de los Estados Unidos (CA, CO, CT, IL, MA, NC, NY, PA, RI, TN, TX, VA) y el resto de Japón (n=1), Australia (n=5) e Israel (n=2). Estos aislados codificaron los polimorfismos más comunes de la secuencia de VSR F entre los aislados clínicos alrededor del mundo.

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

Resistencia

El palivizumab enlaza una región altamente conservada en el dominio extracelular de la VSR F maduro, conocido como sitio antigénico II o sitio A, que comprende los aminoácidos de 262 a 275. Se ha demostrado que todos los mutantes del VSR que muestran resistencia al palivizumab contienen modificaciones de los aminoácidos en esta región en la proteína F. Variaciones de la secuencia de la proteína F dentro del sitio antigénico A: Las sustituciones de aminoácidos en el sitio antigénico A seleccionadas en cultivo celular, modelos animales o sujetos humanos que produjeron resistencia al palivizumab fueron N262D, N268I, K272E/M/N/Q/T y S275F/L. Las variantes del VSR que expresaron la sustitución K272N en la proteína F mostraron una reducción de 5164 ± 1731 veces de la susceptibilidad (es decir, veces de aumento del valor de CE50) en comparación con el VSR de tipo silvestre, mientras que las variantes que contenían las sustituciones N262D, S275F/L o K272E/M/N/Q/T mostraron una reducción de más de 25.000 veces de la susceptibilidad al palivizumab. La sustitución N268I confirió resistencia parcial al palivizumab; sin embargo, no se cuantificaron los cambios de veces de susceptibilidad para este mutante. Los estudios realizados para investigar el mecanismo de escape viral del palivizumab mostraron una correlación entre el enlace del anticuerpo y la neutralización del virus. El VSR con sustituciones en el sitio antigénico A que eran resistentes a la neutralización por palivizumab no se enlazaron con el palivizumab.

Se identificó a por lo menos una de las sustituciones asociadas con la resistencia al palivizumab, N262D, K272E/Q o S275F/L, en 8 de 126 aislados clínicos del VSR (59 VSR A y 67 VSR B) de sujetos cuya inmunoprofilaxia había fallado, produciendo una frecuencia de mutación asociada con la resistencia combinada del 6,3%. Una revisión de los hallazgos clínicos no reveló ninguna asociación entre los cambios de secuencia del sitio antigénico A y la intensidad de la enfermedad del VSR en niños que reciben inmunoprofilaxia con palivizumab y desarrollan enfermedades del tracto inferior por el VSR.

El análisis de 254 aislados clínicos del VSR (145 del VSR A y 109 del VSR B) obtenidos de sujetos sin inmunoprofilaxia reveló sustituciones asociadas con la resistencia al palivizumab en 2 (1 con N262D y 1 con S275F), que produjeron una frecuencia de mutación asociada con la resistencia del 0,79%.

Variaciones de la secuencia de la proteína F fuera del sitio antigénico A: Además de las variaciones de la secuencia en el sitio antigénico A cuya capacidad para conferir resistencia al palivizumab es conocida, se identificaron las sustituciones de la proteína F T100A, G139S, N165D/V406I; T326A, V450A en el VSR A y T741, A147V, I206L, S285G, V450I, T455I en el VSR B en virus aislados de fracasos de inmunoprofilaxia. No se identificaron estas sustituciones en las secuencias de VSR F derivadas de 254 aislados clínicos de sujetos sin inmunoprofilaxia y por lo tanto se consideran asociadas con el tratamiento y no polimórficas. El VSR B recombinante que codifica la sustitución S285G mostró una sensibilidad al palivizumab (valor de CE50 = 0,39 ± 0,02 mcg por ml) similar a la del VSR B de tipo silvestre recombinante (valor de CE50 = 0,17 ± 0,02 mcg por ml).

Se evaluó la susceptibilidad al palivizumab del VSR que codifica polimorfismos comunes de la secuencia de la proteína F ubicados próximos al sitio antigénico A. El VSR A recombinante que codifica N276S (valor de CE50 = 0,72 ± 0,07 mcg por ml) y el VSR B recombinante con S276N (valor de CE50 = 0,42 ± 0,04 mcg por ml) demostraron sensibilidades comparables a las del VSR A recombinante de tipo silvestre (valor de CE50 = 0,63 ± 0,22 mcg por ml) y del VSR B (valor de CE50 = 0,23 ± 0,07 mcg por ml) correspondientes. Asimismo, los aislados clínicos del VSR B que contenían la variación polimórfica V278A eran por lo menos tan sensibles a la neutralización por el palivizumab (valor de CE50 = 0,08-0,45 mcg por ml) como las cepas de laboratorio del VSR B de tipo silvestres (valor de CE50 = 0,54 ± 0,08 mcg por ml). No se demostró que ninguna variación conocida de secuencias polimórficas o no polimórficas fuera del sitio antigénico A en el VSR F confieran resistencia al VSR contra la neutralización por el palivizumab.

Interferencia del palivizumab en ensayos diagnósticos del VSR

Se ha observado interferencia por parte del palivizumab en ensayos diagnósticos del VSR de base inmunológica en estudios de laboratorio. Es posible la inhibición de inmunoensayos cromatográficos/enzimáticos rápidos (CIA/EIA), ensayos de inmunofluorescencia (IFA)

y ensayos de inmunofluorescencia directa (DFA) que usan anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína RSV F. Por lo tanto, se debe ser cauto en la interpretación de resultados negativos de ensayos inmunológicos cuando las observaciones clínicas son congruentes con la infección por el VSR. El ensayo de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa (RT-PCR), que no es inhibido por el palivizumab, podría resultar útil para confirmar la infección por el VSR en el laboratorio [véase Advertencias y precauciones (5.3)].

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, menoscabo de la fertilidad

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de Synagis en dos ensayos aleatorizados, con doble enmascaramiento, controlados con placebo de la profilaxis contra la infección por el VSR en niños con alto riesgo de hospitalización relacionada con el VSR. Se realizó el ensayo 1 durante una sola temporada del VSR y se estudió un total de 1502 niños de 24 meses de edad o menos con CC o bebés prematuros (35 semanas o menos de gestación) que tenían 6 meses de edad o menos en el ingreso al estudio. El ensayo 2 se realizó a lo largo de cuatro temporadas consecutivas en un total de 1287 niños de 24 meses de edad o menos con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas. En ambos ensayos los participantes recibieron 15 mg por kg de Synagis o un volumen equivalente de placebo por inyección intramuscular mensualmente por cinco inyecciones y tuvieron un seguimiento de 150 días a partir de la aleatorización. En el ensayo 1, el 99% de todos los sujetos completó el estudio y el 93% completó las cinco inyecciones. En el ensayo 2, el 96% de todos los sujetos completó el estudio y el 92% completó las cinco inyecciones. El cuadro 1 muestra la incidencia de la hospitalización por el VSR. Se demostró que los resultados eran estadísticamente significativos usando la prueba exacta de Fisher.

Cuadro 1: Incidencia de hospitalización por el VSR por grupo de tratamiento

Ensayo		Placebo	Synagis	Diferencia entre grupos	Reducción relativa
Ensayo 1 Impacto-VSR	N	500	1002		
	Hospitalización	53 (10,6%)	48 (4,8%)	5,8%	55%
Ensayo 2 CC	N	648	639		
	Hospitalización	63 (9,7%)	34 (5,3%)	4,4%	45%

En el Ensayo 1, se observó una reducción de la hospitalización por el VSR tanto en niños con DBP (34/266 [12,8%] para el placebo contra 39/496 [7,9%] para Synagis) como en bebés prematuros sin DBP (19/234 [8,1%] para el placebo contra 9/506 [1,8%] para Synagis). En el ensayo 2, se observaron reducciones en niños acianóticos (36/305 [11,8%] para el placebo contra 15/300 [5,0%] para Synagis) y niños cianóticos (27/343 [7,9%] para el placebo contra 19/339 [5,6%] para Synagis).

Los estudios clínicos no sugieren que la infección por el VSR haya sido menos intensa en los niños hospitalizados con infecciones por el VSR que recibieron Synagis como profilaxis del VSR en comparación con los que recibieron el placebo.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Synagis se suministra en frascos monodosis en forma de solución líquida estéril sin conservantes a 100 mg por ml para inyección intramuscular.

Frasco de 50 mg NDC 60574-4114-1

El frasco de 50 mg contiene 50 mg de Synagis en 0,5 ml.

Frasco de 100 mg NDC 60574-4113-1

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

El tapón de goma utilizado para sellar los frascos de Synagis no está hecho con látex de goma natural.

Almacenamiento

Desde que se recibe hasta que se usa, Synagis debe almacenarse a una temperatura de 2°C y 8°C (36°F y 46°F) en su envase original. NO congelar. NO usar después de la fecha de vencimiento.

17 INFORMACIÓN PARA ACONSEJAR AL PACIENTE

◦ **Recomiende al paciente leer el Rotulado para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente)**

El profesional de la salud debe hablar de los posibles beneficios y riesgos de Synagis con los padres o tutores de los receptores de Synagis. Se les debe informar a los padres o tutores de los posibles efectos secundarios de Synagis y de las señales y los síntomas de posibles reacciones alérgicas, y se les debe avisar de las acciones apropiadas. Los padres o tutores deben entender el régimen de administración y la importancia de cumplimiento de toda la terapia.

Synagis® es una marca registrada de MedImmune, LLC.



Fabricado por:

MedImmune, LLC

Gaithersburg, MD 20878

Licencia estadounidense n° 1799

1-877-633-4411

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SYNAGIS® (SE-nā-jēs)

(palivizumab)

Injectable

Lea esta información antes de que su niño comience a recibir SYNAGIS y antes de cada inyección. La información puede haber cambiado. Este folleto no elimina la necesidad de hablar con el profesional de la salud de su niño acerca de la afección o el tratamiento del niño.

¿Qué es SYNAGIS?

SYNAGIS es un medicamento de venta bajo receta que se usa para ayudar a prevenir una enfermedad pulmonar grave causada por el virus sincicial respiratorio (VSR). Se le ha recetado SYNAGIS a su niño porque corre alto riesgo de desarrollar una enfermedad pulmonar intensa causada por el VSR. SYNAGIS contiene proteínas artificiales llamadas anticuerpos que combaten la enfermedad. Estos anticuerpos ayudan a prevenir la enfermedad por el VSR. Los niños con alto riesgo de desarrollar enfermedades intensas por el VSR a menudo no tienen suficientes anticuerpos propios. Se usa SYNAGIS en ciertos grupos de niños para ayudar a prevenir enfermedades intensas por el VSR aumentando los anticuerpos que protegen contra el VSR.

No se usa SYNAGIS para tratar los síntomas de enfermedades causadas por el VSR una vez que los niños las contraen. Solo se usa para prevenir las enfermedades causadas por el VSR.

SYNAGIS no es para adultos ni para niños mayores de 24 meses de edad cuando comienza la administración.

¿Quiénes no deben recibir SYNAGIS?

Su niño no debe recibir SYNAGIS si alguna vez tuvo una reacción alérgica intensa al mismo. Las señales y los síntomas de reacciones alérgicas intensas podrían incluir:

- sarpullido, urticaria o picazón intensos en la piel
- hinchazón de los labios, la lengua o la cara
- garganta cerrada, dificultad para tragar
- respiración difícil, rápida o irregular
- color azulado en la piel, los labios o debajo de las uñas
- debilidad muscular o flacidez
- caída de la presión sanguínea
- falta de respuesta

¿Qué debo decirle al profesional de la salud de mi niño antes de que mi niño reciba SYNAGIS?

Informe al profesional de la salud del niño acerca de:

- **cualquier reacción** que usted crea que su niño haya tenido alguna vez a SYNAGIS.
- **cualquier problema con sangrados o moretones.** SYNAGIS se administra por inyección. Si su niño tiene un problema de sangrado o forma moretones fácilmente, las inyecciones podrían causar problemas.
- **cualquier otro problema médico.**

Informe al profesional médico de su niño de todos los medicamentos que tome el niño, incluyendo medicinas de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. En particular, informe al profesional médico de su niño si el niño toma un medicamento anticoagulante.

¿Cómo se administra SYNAGIS?

- El profesional de la salud del niño administra SYNAGIS en forma de inyección mensual, generalmente en el músculo del muslo (pierna). El profesional de la salud del niño recetará la cantidad de SYNAGIS correcta para el niño (basado en su peso).
- El profesional de la salud del niño le dará instrucciones detalladas acerca de cuándo se administra SYNAGIS.
 - “Temporada del VSR” es una expresión que se usa para describir la época del año en la que se producen más comúnmente las infecciones por el VSR (por lo general desde el otoño hasta fines de la primavera en la mayor parte del país). Durante este período, cuando el VSR está más activo, su niño deberá recibir inyecciones de SYNAGIS. El profesional de la salud del niño le podrá decir cuándo empieza la temporada del VSR en su zona.
 - Su niño debe recibir su **primera inyección de SYNAGIS antes del inicio de la temporada del VSR** para ayudar a protegerlo antes de que el VSR se vuelva activo. Si la temporada ya ha empezado, el niño debe recibir su primera inyección de SYNAGIS lo más pronto posible para protegerlo cuando la exposición al virus es más probable.
 - **Es necesario repetir SYNAGIS cada 28-30 días durante la temporada del VSR.** Cada dosis de SYNAGIS ayuda a proteger al niño de enfermedades intensas causadas por el VSR durante

aproximadamente un mes. **No falte a ninguna cita con el profesional de la salud de su niño.**

- **Si su niño pierde una inyección, hable con su profesional de la salud y programe otra inyección lo más pronto posible.**
- Su niño todavía podría desarrollar una enfermedad intensa por el VSR después de recibir SYNAGIS; hable con el profesional de la salud de su niño acerca de los síntomas para los cuales debe estar alerta. Aunque su niño tenga una infección por el VSR, debe seguir recibiendo las inyecciones de SYNAGIS programadas para ayudar a prevenir enfermedades intensas por nuevas infecciones por el VSR.
- Si su niño tiene ciertos tipos de cardiopatías y se somete a cirugía correctiva, es posible que su profesional de la salud deba darle una inyección adicional de SYNAGIS al niño poco después de la cirugía.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SYNAGIS?

Synagis puede causar graves efectos secundarios, incluyendo:

- Reacciones alérgicas intensas (pueden ocurrir después de cualquier dosis de SYNAGIS). Estas reacciones pueden tener peligro de muerte o causar la muerte.
 - Véase “¿Quiénes no deben tomar SYNAGIS?” para ver una lista de señales y síntomas.
- Moretones inusuales o pequeños puntos rojos en la piel.

Llame al profesional de la salud del niño u obtenga ayuda médica enseguida si su niño sufre cualquiera de los efectos secundarios graves antes nombrados después de cualquier dosis de SYNAGIS.

Los efectos secundarios comunes de SYNAGIS incluyen:

- fiebre
- sarpullido

Otros posibles efectos secundarios incluyen reacciones en la piel alrededor de la zona donde se da la inyección (como enrojecimiento, hinchazón, calor o molestia).

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de SYNAGIS. Informe al profesional de la salud de su niño acerca de cualquier efecto secundario que moleste a su niño o que no desaparezca.

Llame a su médico para pedir consejo sobre los efectos secundarios. Puede informar a la FDA de efectos secundarios al 1-800-FDA-1088.

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

Información general sobre SYNAGIS

A veces se recetan medicamentos para fines distintos a los que figuran en los folletos de información para el paciente.

Este folleto resume información importante acerca de SYNAGIS. Si desea información adicional, hable con su profesional de la salud. Puede pedir a su farmacéutico o profesional de la salud información sobre SYNAGIS escrita para los profesionales de la salud.

Para obtener información adicional, visite a www.synagis.com o llame al 1-877-633-4411.

¿Cuáles son los ingredientes de SYNAGIS?

Ingrediente activo: palivizumab

Ingredientes inactivos: cloruro, glicina e histidina

¿Qué es el VSR?

El virus sincicial respiratorio (VSR) es un virus común que pasa fácilmente de una persona a otra. El VSR infecta a casi todos los niños en su segundo cumpleaños. En la mayoría de los niños, la infección por el VSR no suele ser peor que un resfriado fuerte. En algunos niños, la infección por el VSR puede causar enfermedades pulmonares graves (como neumonía y bronquiolitis) o problemas respiratorios, y es posible que los niños afectados deban ingresar en el hospital o requieran atención urgente.

Los niños que más probablemente desarrollen enfermedades intensas por el VSR (niños de alto riesgo) incluyen a los bebés prematuros (35 semanas o menos) o bebés que nacen con ciertos problemas del corazón o los pulmones. Esta información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos.

Synagis® es una marca registrada de MedImmune, LLC



Fabricado por: MedImmune, LLC

Gaithersburg, MD 20878

Publicado en marzo de 2014

RAL-SYNV17
Componente No.: 26921A