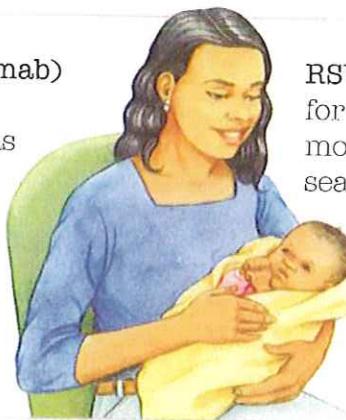


# What Parents Should Know About Synagis®(palivizumab)

RSV (Respiratory Syncytial Virus) is a common and highly contagious virus. In most children (and adults) it causes mild cold-like symptoms. But babies born prematurely who have not received natural virus-fighting substances from their mothers, and those with lung or heart problems, are at high risk for severe RSV disease for the first few years of their lives.

Synagis®(palivizumab) is a prescription medication that has been proven to be safe and effective in helping prevent severe RSV disease in high-risk children.



RSV is seasonal. The high danger months for RSV run from Fall through Spring in most areas of the U.S. The season may vary in different parts of the country. Ask your healthcare professional when the RSV season begins and ends in your area.



Synagis® injections can be given right in your healthcare professional's office. Injections generally cause little or no discomfort.

Synagis® protection needs to be given monthly during the RSV season. Your baby could be in danger of serious RSV disease if you miss or postpone an injection.



Synagis® has been used safely in over half a million babies since 1998. Adverse events may include upper respiratory tract or ear infection, fever, and runny nose. Very rare cases of severe allergic reactions such as anaphylaxis (<1 case per 100,000 patients) and hypersensitivity reactions have been reported. Synagis® should not be used in patients with a history of severe prior reaction to Synagis® or its components.

Remember: if there is a change in your insurance company, be sure to tell your healthcare professional so your baby won't miss an injection. (Changes often take place at the end of the year.)



Please see  
**Synagis®  
(palivizumab)**  
prescribing  
information  
on the back  
of this sheet.

**Help protect your baby with Synagis® every month, on time, during the RSV season.**

Your next scheduled appointment is \_\_\_\_\_

Visit [synagis.com](http://synagis.com) for more information.

Presented as a service  
to parents by:

 **MedImmune**  
Gaithersburg, MD 20878

 **ROSS** ROSS PRODUCTS DIVISION  
ABOTT LABORATORIES INC.  
CHICAGO, IL 60645 USA

July 2005

SSP05-044/683-87 Printed in U.S.A.

©2005 MedImmune Inc.

# SYNAGIS® (PALIVIZUMAB)

## for Intramuscular Administration

Rx only

**DESCRIPTION:** Synagis® (palivizumab) is a humanized monoclonal antibody (IgG1s) produced by recombinant DNA technology, directed to an epitope in the A antigenic site of the F protein of respiratory syncytial virus (RSV). Synagis® is a composite of human (95%) and murine (5%) antibody sequences. The human heavy chain sequence was derived from the constant domains of human IgG1 and the variable framework regions of the V<sub>H</sub> genes Cor (1) and Cess (2). The human light chain sequence was derived from the constant domain of Ck and the variable framework regions of the V<sub>L</sub> gene K101 with Jc-4 (3). The murine sequences were derived from a murine monoclonal antibody, Mab 1129 (4), in a process that involved the grafting of the murine complementarity determining regions into the human antibody frameworks. Synagis® is composed of two heavy chains and two light chains and has a molecular weight of approximately 148,000 Daltons.

Synagis® is available in two formulations: a lyophilized powder and a liquid solution.

**Lyophilized Powder:** Synagis® is supplied as a sterile lyophilized product for reconstitution with sterile water for injection. Reconstituted Synagis® (100 mg/mL) is to be administered by intramuscular injection (IM) only. The reconstituted solution should appear clear or slightly opalescent with a pH of 6.0.

Each 100 mg single-use vial of Synagis® lyophilized powder is formulated in 67.5 mg of mannitol, 8.7 mg histidine and 0.3 mg of glycine and is designed to deliver 100 mg of Synagis® in 1.0 mL when reconstituted with 1.0 mL of sterile water for injection.

**Liquid Solution:** Synagis® (100 mg/mL) is supplied as a sterile, preservative-free solution to be administered by intramuscular injection (IM) only. The solution should appear clear or slightly opalescent with a pH of 6.0.

Each 100 mg single-use vial of Synagis® liquid solution is formulated in 4.7 mg of histidine and 0.1 mg of glycine in a volume of 1.2 mL and is designed to deliver 100 mg of Synagis® in 1.0 mL.

Each 50 mg single-use vial of Synagis® liquid solution is formulated in 2.7 mg of histidine and 0.08 mg of glycine in a volume of 0.7 mL and is designed to deliver 50 mg of Synagis® in 0.5 mL.

**CLINICAL PHARMACOLOGY: Mechanism of Action:** Synagis® exhibits neutralizing and fusion-inhibitory activity against RSV. These activities inhibit RSV replication in laboratory experiments. Although resistant RSV strains may be isolated in laboratory studies, a panel of 37 clinical RSV isolates were all neutralized by Synagis® (5). Synagis® serum concentrations of >40 µg/mL have been shown to reduce pulmonary RSV replication in the cotton rat model of RSV infection by 100-fold (5). The *in vivo* neutralizing activity of the active ingredient in Synagis® was assessed in a randomized, placebo-controlled study of 35 pediatric patients tracheally intubated because of RSV disease. In these patients, Synagis® significantly reduced the quantity of RSV in the lower respiratory tract compared to control patients (6).

**Pharmacokinetics:** In pediatric patients <24 months of age without congenital heart disease (CHD), the mean half-life of Synagis® was 20 days and monthly intramuscular doses of 15 mg/kg achieved mean ± SD serum drug concentrations of 37 ± 21 µg/mL after the first injection, 57 ± 41 µg/mL after the second injection, 68 ± 51 µg/mL after the third injection and 72 ± 50 µg/mL after the fourth injection (7). Trough concentrations following the first and fourth Synagis® dose were similar in children with CHD and in non-cardiac patients. In pediatric patients given Synagis® for a second season, the mean ± SD serum concentrations following the first and fourth injections were 61 ± 17 µg/mL and 86 ± 31 µg/mL, respectively.

In 139 pediatric patients <24 months of age with hemodynamically significant CHD who received Synagis® and underwent cardio-pulmonary bypass for open-heart surgery, the mean ± SD serum Synagis® concentration was 98 ± 52 µg/mL before bypass and declined to 41 ± 33 µg/mL after bypass, a reduction of 58% (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). The clinical significance of this reduction is unknown.

Specific studies were not conducted to evaluate the effects of demographic parameters on Synagis® systemic exposure. However, no effects of gender, age, body weight or race on Synagis® serum trough concentrations were observed in a clinical study with 639 pediatric patients with CHD (<24 months of age) receiving five monthly intramuscular injections of 15 mg/kg of Synagis®.

Trough serum Synagis® concentrations were comparable between the Synagis® liquid and Synagis® lyophilized formulations administered IM at 15 mg/kg in a cross-over trial in 153 pediatric patients ≤6 months of age with a history of prematurity.

**CLINICAL STUDIES:** The safety and efficacy of Synagis® were assessed in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials of prophylaxis against RSV infection in pediatric patients at high risk of RSV-related hospitalization. Trial 1 was conducted during a single RSV season and studied a total of 1502 patients ≤24 months of age with bronchopulmonary dysplasia (BPD) or infants with premature birth (<35 weeks gestation) who were ≥6 months of age at study entry (7). Trial 2 was conducted over four consecutive seasons among a total of 1387 patients ≤24 months of age with hemodynamically significant congenital heart disease. In both trials participants received 15 mg/kg Synagis® (or an equivalent volume of placebo) IM monthly for five injections and were followed for 150 days from randomization. In Trial 1, 99% of all subjects completed the study and 93% completed all five injections. In Trial 2, 96% of all subjects completed the study and 92% completed all five injections. The incidence of RSV hospitalization is shown in Table 1.

Table 1: Incidence of RSV Hospitalization by Treatment Group

Trial		Placebo	Synagis®	Difference Between Groups	Relative Reduction	p-Value
Trial 1	n	500	1002			
IMPact-RSV	Hospitalization	53 (10.6%)	48 (4.8%)	5.8%	55%	<0.001
Trial 2	n	648	639			
CHD	Hospitalization	63 (9.7%)	34 (5.3%)	4.4%	45%	0.003

In Trial 1, the reduction of RSV hospitalization was observed both in patients with BPD (34/266 [12.8%] placebo vs. 39/496 [7.9%] Synagis®), and in premature infants without BPD (19/234 [8.1%] placebo vs. 9/506 [1.8%] Synagis®). In Trial 2, reductions were observed in cyanotic (36/305 [11.8%] placebo vs. 15/300 [5.0%] Synagis®) and cyanotic children (27/343 [7.9%] placebo vs. 19/339 [5.6%] Synagis®).

The clinical studies do not suggest that RSV infection was less severe among RSV hospitalized patients who received Synagis® compared to those who received placebo.

**INDICATIONS AND USAGE:** Synagis® (palivizumab) is indicated for the prevention of serious lower respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus (RSV) in pediatric patients at high risk of RSV disease. Safety and efficacy were established in infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD), infants with a history of premature birth (≤35 weeks gestational age), and children with hemodynamically significant congenital heart disease (CHD) (see CLINICAL STUDIES).

**CONTRAINDICATIONS:** Synagis® should not be used in pediatric patients with a history of a severe prior reaction to Synagis® or other components of this product.

**WARNINGS:** Very rare cases of anaphylaxis (<1 case per 100,000 patients) have been reported following re-exposure to Synagis® (see ADVERSE REACTIONS, Post-Marketing Experience). Rare severe acute hypersensitivity reactions have also been reported on initial exposure or re-exposure to Synagis®. If a severe hypersensitivity reaction occurs, therapy with Synagis® should be permanently discontinued. If milder hypersensitivity reactions occur, caution should be used on readministration of Synagis®. If anaphylactic or severe allergic reactions occur, administer appropriate medications (e.g., epinephrine) and provide supportive care as required.

**PRECAUTIONS:** General: Synagis® is for intramuscular use only. As with any intramuscular injection, Synagis® should be given with caution to patients with thrombocytopenia or any coagulation disorder.

The safety and efficacy of Synagis® have not been demonstrated for treatment of established RSV disease. The single-use vial of Synagis® does not contain a preservative. Lyophilized Synagis® must be used within 6 hours of reconstitution. Administration of either reconstituted Synagis® or liquid Synagis® should occur immediately after withdrawal from vial. The vial should not be re-entered. Discard any unused portion.

**Drug Interactions:** No formal drug-drug interaction studies were conducted. In Trial 1, the proportions of patients in the placebo and Synagis® groups who received routine childhood vaccines, influenza vaccine, bronchodilators or corticosteroids were similar and no incremental increase in adverse reactions was observed among patients receiving these agents.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:** Carcinogenesis, mutagenesis and reproductive toxicity studies have not been performed.

**Pregnancy:** Pregnancy Category C: Synagis® is not indicated for adult usage and animal reproduction studies have not been conducted. It is also not known whether Synagis® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or could affect reproductive capacity.

**ADVERSE REACTIONS:** The most serious adverse reactions occurring with Synagis® treatment are anaphylaxis and other acute hypersensitivity reactions (see WARNINGS). The adverse reactions most commonly observed in Synagis®-treated patients were upper respiratory tract infection, otitis media, fever, rhinitis, rash, diarrhea, cough, vomiting, gastroenteritis, and wheezing. Upper respiratory tract infection, otitis media, fever, and rhinitis occurred at a rate of 1% or greater in the Synagis® group compared to placebo (Table 2).

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse event rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice. The adverse reaction information does, however, provide a basis for identifying the adverse events that appear to be related to drug use and a basis for approximating rates.

The data described reflect Synagis® exposure for 1641 pediatric patients of age 3 days to 24.1 months in Trials 1 and 2. Among these patients, 496 had bronchopulmonary dysplasia, 506 were premature birth infants less than 6 months of age, and 639 had congenital heart disease. Adverse events observed in the 153 patient crossover study comparing the liquid and lyophilized formulations were similar between the two formulations, and similar to the adverse events observed with Synagis® in Trials 1 and 2.

Table 2: Adverse Events Occurring at a Rate of 1% or Greater More Frequently in Patients Receiving Synagis®

Event	Synagis® (n=1641) n (%)	Placebo (n=1148) n (%)
Upper respiratory infection	830 (50.6)	544 (47.4)
Otitis media	597 (36.4)	397 (34.6)
Fever	446 (27.1)	289 (25.2)
Rhinitis	439 (26.8)	282 (24.6)
Hemorrhage	68 (4.1)	30 (2.6)
SGOT Increase	49 (3.0)	20 (1.7)

Cyanosis (Synagis® [9.1%] placebo [6.9%]) and arrhythmia (Synagis® [3.1%] placebo [1.7%]) were reported during Trial 2 in CHD patients.

### Immunogenicity

In Trial 1, the incidence of anti-Synagis® antibody following the fourth injection was 1.1% in the placebo group and 0.7% in the Synagis® group. In pediatric patients receiving Synagis® for a second season, one of the fifty-six patients had transient, low titer reactivity. This reactivity was not associated with adverse events or alteration in serum concentrations. Immunogenicity was not assessed in Trial 2.

These data reflect the percentage of patients whose test results were considered positive for antibodies to Synagis® in an ELISA assay, and are highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors including sample handling, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to Synagis® with the incidence of antibodies to other products may be misleading.

### Post-Marketing Experience

The following adverse reactions have been identified and reported during post-approval use of Synagis®. Because the reports of these reactions are voluntary and the population is of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate the frequency of the reaction or establish a causal relationship to drug exposure.

Based on experience in over 400,000 patients who have received Synagis® (>2 million doses), rare severe acute hypersensitivity reactions have been reported on initial or subsequent exposure. Very rare cases of anaphylaxis (<1 case per 100,000 patients) have also been reported following re-exposure (see WARNINGS). None of the reported hypersensitivity reactions were fatal. Hypersensitivity reactions may include dyspnea, cyanosis, respiratory failure, tachycardia, puritus, angioedema, hypotension and anaphylaxis. The relationship between these reactions and the development of antibodies to Synagis® (palivizumab) is unknown.

Limited information from post-marketing reports suggests that, within a single RSV season, adverse events after a sixth or greater dose of Synagis® are similar in character and frequency to those after the initial five doses.

**OVERDOSE:** No data from clinical studies are available on overdose. No toxicity was observed in rabbits administered a single intramuscular or subcutaneous injection of Synagis® at a dose of 50 mg/kg.

**DOSAGE AND ADMINISTRATION:** The recommended dose of Synagis® is 15 mg/kg of body weight. Patients, including those who develop an RSV infection, should continue to receive monthly doses throughout the RSV season. The first dose should be administered prior to commencement of the RSV season. In the northern hemisphere, the RSV season typically commences in November and lasts through April, but it may begin earlier or persist later in certain communities. Synagis® serum levels are decreased after cardio-pulmonary bypass (see CLINICAL PHARMACOLOGY). Patients undergoing cardio-pulmonary bypass should receive a dose of Synagis® as soon as possible after the cardio-pulmonary bypass procedure (even if sooner than a month from the previous dose). Thereafter, doses should be administered monthly.

Synagis® should be administered in a dose of 15 mg/kg intramuscularly using aseptic technique, preferably in the anterolateral aspect of the thigh. The gluteal muscle should not be used routinely as an injection site because of the risk of damage to the sciatic nerve. The dose per month = patient weight (kg) × 15 mg/kg + 100 mg/mL of Synagis®. Injection volumes over 1 mL should be given as a divided dose.

### Preparation of Lyophilized Product for Administration

- To reconstitute, remove the lab portion of the vial cap and clean the rubber stopper with 70% ethanol or equivalent.
- Both the 50 mg and 100 mg vials contain an overfill to allow the withdrawal of 50 mg or 100 mg Synagis® respectively when reconstituted following the directions described below.
- SLOWLY add 0.6 mL of sterile water for injection to the 50 mg vial or add 1.0 mL of sterile water for injection to the 100 mg vial. The vial should be tilted slightly and gently rotated for 30 seconds to avoid foaming. DO NOT SHAKE or VIGOROUSLY AGITATE the vial. This is a critical step to avoid prolonged foaming.
- Reconstituted Synagis® should stand undisturbed at room temperature for a minimum of 20 minutes until the solution clarifies.
- Reconstituted Synagis® should be inspected visually for particulate matter or discoloration prior to administration. The reconstituted solution should appear clear or slightly opalescent (a thin layer of micro-bubbles on the surface is normal and will not affect dosage). DO NOT use if there is particulate matter or if the solution is discolored.
- Reconstituted Synagis® does not contain a preservative and should be administered immediately after withdrawal from vial. Synagis® is supplied in single-use vials. DO NOT re-enter the vial. Discard any unused portion.

### Preparation of Liquid Product for Administration

- Remove the lab portion of the vial cap and clean the rubber stopper with 70% ethanol or equivalent.
- Both the 50 mg and 100 mg vials contain an overfill to allow the withdrawal of 50 mg or 100 mg Synagis®.
- Synagis® does not contain a preservative and should be administered immediately after withdrawal from vial. Synagis® is supplied in single-use vials. DO NOT re-enter the vial. Discard any unused portion.

To prevent the transmission of hepatitis viruses or other infectious agents from one person to another, sterile disposable syringes and needles should be used. DO NOT reuse syringes and needles.

### HOW SUPPLIED:

Synagis® is available in two formulations: a lyophilized powder and liquid solution.

**Lyophilized Powder:** Synagis® is supplied in single-use vials as lyophilized powder to deliver either 50 mg or 100 mg Synagis® when reconstituted with sterile water for injection.

50 mg vial NDC 60574-4112-1 Upon reconstitution the 50 mg vial contains 50 mg Synagis® in 0.5 mL.

100 mg vial NDC 60574-4111-1 Upon reconstitution the 100 mg vial contains 100 mg Synagis® in 1.0 mL.

**Liquid Solution:** Synagis® is supplied in single-use vials as a preservative-free, sterile solution at 100 mg/mL in 0.5 mL and 1.0 mL to deliver either 50 mg or 100 mg Synagis®, respectively, for IM injection.

50 mg vial NDC 60574-4114-1 The 50 mg vial contains 50 mg Synagis® in 0.5 mL.

100 mg vial NDC 60574-4113-1 The 100 mg vial contains 100 mg Synagis® in 1.0 mL.

Upon receipt and until use, Synagis® should be stored between 2°C and 8°C (36°F and 46°F) in its original container. DO NOT freeze. DO NOT use beyond the expiration date.

### REFERENCES

1. Press E, and Hogg N. The Amino Acid Sequences of the Fd Fragments of Two Human Gamma-I Heavy Chains. *Biochem J*. 1970; 117:641-650.
2. Takahashi N, Nomura T, and Honjo T. Rearranged Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region (V<sub>H</sub>) Pseudogene That Deletes the Second Complementarity-Determining Region. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984; 81:5194-5198.
3. Bentley D, and Robbins T. Human Immunoglobulin Variable Region Genes - DNA Sequences of Two Vκ Genes and a Pseudogene. *Nature* 1980; 288:730-733.
4. Becker JA, and Van Wyke Ceeling K. Neutralization Epitopes of the F Protein of Respiratory Syncytial Virus: Effect of Mutation Upon Fusion Function. *J. Virology* 1989; 63:2941-2950.
5. Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al. Development of a Humanized Monoclonal Antibody (MEDI-493) With Potent In Vitro and In Vivo Activity Against Respiratory Syncytial Virus. *J. Infect. Dis.* 1997; 176:1215-1224.
6. Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, et al. Reduction of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Tracheal Aspirates in Intubated Infants by Use of Humanized Monoclonal Antibody to RSV F Protein. *J. Infect. Dis.* 1998; 178:1555-1561.
7. The IMPact RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Risk Infants. *Pediatrics* 1998; 102:531-537.

Synagis® is a registered trademark of MedImmune, Inc.

Manufactured by:



Co-Marketed by:



Rev. July 23, 2004  
SSP04-090

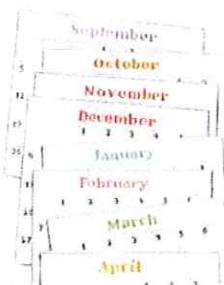
# Lo Que Deben Saber Los Padres Acerca de Synagis®(palivizumab)

El RSV (virus sincitial respiratorio) es un virus común y altamente contagioso. En la mayoría de los niños (y adultos) causa síntomas leves similares a los de un resfriado. Pero los bebés nacidos prematuramente que no han recibido de sus madres las sustancias naturales que combaten los virus y aquéllos que tienen problemas pulmonares o cardíacos corren un alto riesgo de contraer una enfermedad grave por RSV en los primeros años de vida.

Synagis® (palivizumab) es un medicamento con receta que ha demostrado ser seguro y efectivo al ayudar a prevenir la grave enfermedad por RSV en niños que corren un alto riesgo.



El RSV es estacional. Los meses de alto riesgo de RSV se extienden desde el otoño hasta la primavera en la mayor parte de las regiones de los Estados Unidos. La estación puede variar en diferentes partes del país. Pregunte a su profesional de atención médica cuándo empieza y termina la estación del RSV en su zona.



Las inyecciones de Synagis® se pueden aplicar directamente en la oficina de su profesional de atención médica. Las inyecciones generalmente causan muy poca o ninguna molestia.

La protección con Synagis® debe aplicarse mensualmente durante la temporada del RSV. Su bebé podría correr peligro de contagiarse con la grave enfermedad por RSV si usted olvida o pospone una de las inyecciones.



Synagis® se ha usado de forma segura en más de medio millón de bebés desde 1998. Los efectos secundarios incluyen infección de las vías respiratorias superiores o infección en los oídos, fiebre y secreciones nasales. Se han reportado casos muy raros de reacciones alérgicas severas, como anafilaxis (<1 caso por cada 100,000 pacientes) y reacciones de hipersensibilidad. Synagis® no debe usarse en pacientes con antecedentes de severas reacciones previas a Synagis® o a sus componentes.

Recuerde: si ocurre un cambio en su compañía de seguros, asegúrese de informar a su profesional de atención médica para que su bebé no deje de recibir las inyecciones. (Con frecuencia, los cambios ocurren al final del año.)



Consulte la información completa sobre Synagis® (palivizumab) al reverso de esta hoja.

**Ayude a proteger a su bebé con Synagis® cada mes, a tiempo, durante la temporada del RSV.**

**Su próxima cita programada tendrá lugar el \_\_\_\_\_**

Visite [synagis.com](http://synagis.com) para obtener más información.

Presentado como un servicio para los padres por:

MedImmune  
Gaithersburg, MD 20878

ROSS NESTLE PRODUCTS DIVISION  
ABERT LACERDAS & CO INC.  
COLUMBUS OHIO 43228 USA

# SYNAGIS® (PALIVIZUMAB)

Para administración intramuscular

Rx solamente

**DESCRIPCIÓN:** Synagis® (palivizumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) producido mediante tecnología de ADN recombinante, dirigido a un epitopo en el sitio antigenético A de la proteína F del virus sincitial respiratorio (RSV). Synagis® es un compuesto de secuencias de anticuerpos humanos (95%) y murino (5%). La secuencia humana de cadena pesada fue derivada a partir de los dominios constantes del IgG1 hu nro y las regiones de marco variable de los genes V<sub>H</sub>, C<sub>α</sub> (1) y C<sub>ε</sub> (2). La secuencia humana de cadena liviana fue derivada a partir del dominio constante C<sub>κ</sub> y las regiones de marco variable del gen V<sub>L</sub> K104 con Jκ-4 (3). Las secuencias murinas se derivaron de un anticuerpo monoclonal marino, Mab 1129 (4), en un proceso que comprendió injertar las regiones murinas determinantes de complementariedad dentro de los marcos de anticuerpos humanos. Synagis® se compone de dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas, y presenta un peso molecular de aproximadamente 148.000 Daltonos. Synagis® está disponible en dos fórmulas: un polvo liофилизировано и una solución líquida.

**POLVO LIOFILIZADO:** Synagis® es distribuido como un producto liофилизировано estéril, para ser reconstituido con agua estéril para inyección. Synagis® liофилизировано (100 mg/ml) es para ser administrado mediante inyección intramuscular (IM) solamente. La solución reconstituida debe ser transparente o levemente opalescente, con un pH de 6,0.

Cada frasco de 100 mg para un solo uso, de polvo liофилизировано Synagis® ha sido formulado con 67,5 mg de manitol, 8,7 mg de histidina y 0,2 mg de glicina, y está destinado a proporcionar 100 mg de Synagis® en 1,0 ml, cuando se reconstituye con 0,6 ml de agua estéril para inyección.

**Solución líquida:** Synagis® (100 mg/ml) es distribuido como una solución estéril, sin preservativos, para ser suministrado mediante inyección intramuscular (IM) solamente. La solución reconstituida debe ser transparente o levemente opalescente, con un pH de 6,0.

Cada frasco de 100 mg para un solo uso, de solución líquida Synagis® ha sido formulado con 4,7 mg de histidina y 0,1 mg de glicina, en un volumen de 1,0 ml, y está destinado a proporcionar 100 mg de Synagis® en 1,0 ml, cuando se reconstituye con 0,6 ml de agua estéril para inyección.

Cada frasco de 50 mg para una sola uso, de solución líquida Synagis® ha sido formulado con 2,7 mg de histidina y 0,03 mg de glicina, en un volumen de 0,7 ml, y está destinado a proporcionar 50 mg de Synagis® en 0,5 ml.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA:** *Mecanismo de acción:* Synagis® exhibe actividad neutralizante e inhibidora de la fusión contra el RSV. Estas actividades inhiben la reproducción del RSV en los experimentos realizados en el laboratorio. Aunque es posible que se alcen cepas de RSV resistentes en los estudios de laboratorio, un panel de 57 cultivos clínicos de RSV fueron neutralizados con Synagis® (5). Las concentraciones séricas de >40 ng/ml demostraron una reducción de 100 veces en la reproducción pulmonar del RSV en el modelo de infección de RSV de la rata algorítmica (*Spodomys hispidus*) (5).

La actividad neutralizante *in vivo* del ingrediente activo de Synagis® fue evaluada en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, realizado en 35 pacientes pediátricos con infestación tráqueal debido al RSV. En estos pacientes, Synagis® redujo significativamente la cantidad de RSV en el tracto respiratorio inferior, en comparación con los pacientes en control (6).

**Formocinetico:** En pacientes pediátricos menores de <24 meses, sin enfermedades cardíacas congénitas (ECC), el promedio de la vida media de Synagis® fue de 20 días y las dosis intramusculares mensuales de 15 mg/kg lograron una media ± DE de 30 días en concentraciones séricas residuales de 37 ± 21 µg/ml después de la primera inyección, 57 ± 41 µg/ml después de la segunda, 68 ± 51 µg/ml después de la tercera, y 72 ± 50 µg/ml después de la cuarta inyección (7). Las concentraciones residuales después de la primera y cuarta dosis de Synagis® fueron similares en niños con ECC y en pacientes no cardíacos. En los pacientes pediátricos que recibieron Synagis® por una segunda estación, las concentraciones séricas medias ± DE después de las inyecciones prima y cuarta, fueron de 61 ± 17 µg/ml y 85 ± 31 µg/ml, respectivamente.

En 139 pacientes pediátricos de <24 meses, con ECC homolosilánicamente significativas, que recibieron Synagis® y fueron sometidos a circulación extracorpórea para cirugía a corazón abierto, la concentración sérica media a desviación estándar (DE) de Synagis® fue de 98 ± 52 µg/ml antes de la cirugía extracorpórea y declinaron a 41 ± 33 µg/ml después del procedimiento, una reducción del 58% (ver **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**). No se conoce el significado clínico de esta reducción.

No se han realizado estudios específicos para evaluar los efectos de los parámetros demográficos sobre la exposición sistémica a Synagis®. Sin embargo, en un estudio clínico en donde se aplicaron 639 pacientes pediátricos (de <24 meses de edad) con ECC, que recibieron cinco inyecciones intramusculares mensuales de 15 mg/kg de Synagis®, no se observaron diferencias de género, edad, peso corporal o raza sobre las concentraciones séricas residuales de Synagis®.

Las concentraciones séricas residuales de Synagis® fueron similares para las fórmulas líquida y liофилизировано de Synagis®, suministradas por IM a 15 mg/kg, en un estudio cruzado realizado en 153 pacientes pediátricos 6 meses de edad, con antecedente de nacimiento prematuro.

**ESTUDIOS CLÍNICOS:** La incidencia y eficacia de Synagis® se evaluaron en dos estudios clínicos aleatorios, a ciegas doble, controlados con placebo para probar la infestación por RSV en pacientes pediátricos con riesgo elevado de una hospitalización relacionada con el RSV. El estudio 1 se llevó a cabo durante una sola estación de RSV y estudió un total de 1502 pacientes de 24 meses de edad, con displasia broncopulmonar (DBP) o factores prematuros (53 semanas de gestación) que tenían 6 meses de edad al ingresar al estudio (7). El estudio 2 se realizó a lo largo de cuatro estaciones consecutivas, y incluyó un total de 1287 pacientes de 34 meses, con enfermedades cardíacas congénitas (ECC) clínicamente significativas. En ambos estudios, los participantes recibieron 15 mg/kg de Synagis® en un volumen equivalente de placebo por vía IM mensualmente, por cinco meses, y fueron observados (monitoreados) durante 150 días después de la asignación aleatoria. En el estudio 1, 99% de los sujetos completaron el estudio y 95% recibieron las cinco inyecciones. En el estudio 2, 96% de todos los sujetos completaron el estudio y 92% recibieron las cinco inyecciones. La incidencia de hospitalizaciones por RSV se presenta en el Cuadro 1.

Cuadro 1: Incidencia de Hospitalizaciones por RSV según el Grupo Terapéutico

Estudio	Placebo	Synagis®	Diferencia Entre Los Groups	Reducción Relativa	p-Value
Estudio 1	500	1002			
Impact RSV	53 (10,6%)	48 (4,8%)	5,8%	55%	<0,001
Estudio 2	n	618	639	4,4%	45%
ECC	Hospitalización	63 (9,7%)	34 (5,3%)	4,4%	0,003

En el estudio 1, se observó una reducción en las hospitalizaciones por RSV tanto en los pacientes con DBP (34/266 [12,8%] tratados con placebo como en los 39/96 [7,9%] tratados con Synagis®), y en los lactantes prematuros sin DBP (19/234 [8,1%] tratados con placebo como en los 9/506 [1,8%] tratados con Synagis®). En el estudio 2, se observaron reducciones en pacientes no cardíacos (36/305 [11,8%] tratados con placebo comparados con los 15/300 [5,0%] tratados con Synagis®), y en niños cardíacos (27/343 [7,9%] tratados con placebo comparados con los 19/339 [5,6%] tratados con Synagis®).

Los estudios clínicos no sugieren que la infección por RSV fuese menos grave entre los pacientes hospitalizados por RSV que recibieron Synagis® que en los que recibieron placebo.

**INDICACIONES Y USO:** Synagis® está indicado para la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior, causadas por el virus sincitial respiratorio (RSV) en pacientes pediátricos que corren un alto riesgo de contraer RSV. Se establecieron la incidencia y eficacia en lactantes con displasia broncopulmonar (DBP), en lactantes con antecedente de nacimiento prematuro (35 semanas de edad gestacional) y en niños con enfermedades cardíacas congénitas (ECC) hemodinámicamente significativa (ver **ESTUDIOS CLÍNICOS**).

**CONTRAINDICACIONES:** Synagis® no debe ser usado en pacientes pediátricos con antecedentes de severas reacciones previas a Synagis® o a otros componentes de este producto.

**ADVERTENCIAS:** Se han reportado casos muy raros de anafilaxia (<1 caso por cada 100.000 pacientes) después de la exposición repetida a Synagis® (ver **EFFECTOS SECUNDARIOS, Experiencia Posterior a la Introducción al Mercado**). También se reportaron reacciones graves de hipersensibilidad aguda después de la exposición inicial o repetida a Synagis®. En caso de ocurrir una reacción grave de hipersensibilidad, debe suspenderse permanentemente el tratamiento con Synagis®. Si ocurren reacciones de hipersensibilidad más leves, se debe proceder con cautela durante la readministración de Synagis®. Si ocurre anafilaxia o reacciones alérgicas graves, debe administrarse los medicamentos apropiados (por ejemplo, epinefrina) y proporcionar tratamiento contiguamente según sea necesario.

**PRECAUCIONES:** General: Synagis® está destinado solamente al uso intramuscular. Como es el caso con cualquier inyección intramuscular, Synagis® debe administrarse con cautela a pacientes con tromboflebitis o cualquier trastorno de coagulación.

La inocuidad y eficacia de Synagis® no se ha demostrado en el tratamiento de RSV avanzado.

El frasco de Synagis® para su uso sólo no contiene preservativos. Synagis® liофилизировано debe ser usado dentro de las 6 horas después de la reconstitución. El uso de Synagis® reconstituido o de Synagis® líquido debe ocurrir inmediatamente después de retirarse del frasco. El frasco no debe volver a perfumar.

**Interacciones farmacológicas:** No se han hecho estudios formales sobre interacciones farmacológicas. En el estudio 1, las proporciones de pacientes en los grupos tratados con placebo y Synagis®, que recibieron las vacunas de rutina de niño, vacuna para la gripe, broncodilatadores o corticosteroides, fueron similares, no habiéndose observado aumentos crecientes en las reacciones adversas entre los pacientes que recibieron estos agentes.

**Carcinogenicidad, mutagenicidad, menoscabo de la fertilidad:** No se han realizado estudios de la carcinogenidad, mutagenia ni toxicidad para la reproducción.

**Embarazo:** Embarazo Categoría C: Synagis® (palivizumab) no está indicado para ser usado en adultos y no se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en animales. Tampoco se conoce si Synagis® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad reproductora.

**EFFECTOS SECUNDARIOS:** Los efectos secundarios graves observados con el tratamiento con Synagis® son anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad aguda (ver **ADVERTENCIAS**). Los efectos secundarios reportados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Synagis® fueron infección del tránsito respiratorio superior, otitis media, fiebre, mialgias, erupción cutánea, diarrea, tos, vómitos, gastroenteritis y jaque. La infección del tránsito respiratorio superior, la oíta media, fiebre y mialgias, ocurrieron con una incidencia del 1% o más en el grupo tratado con Synagis® en comparación con el tratado con placebo (Cuadro 2).

Como los estudios clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, los índices de efectos secundarios observados en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices registrados en los estudios clínicos de otro fármaco y tal vez no reflejen las incidencias observadas en la práctica. La información sobre efectos secundarios proporciona, sin embargo, una base para identificar los efectos secundarios que parecen relacionarse con el uso de un medicamento y una base para incidencias aproximadas.

Los datos descritos reflejan la exposición a Synagis® de 1641 pacientes pediátricos de 3 días a 24 meses de edad, en los

estudios 1 y 2. Entre estos pacientes, 496 presentaban displasia broncopulmonar, 506 eran lactantes prematuros de menos de 6 meses de vida y 639 presentaban enfermedades cardíacas congénitas. Los efectos secundarios observados en el estudio cruzado de 153 pacientes, que comparó las fórmulas liофилизирована y liофилизирована, fueron similares para ambas, y similares a los efectos secundarios observados con Synagis® en los estudios 1 y 2.

Cuadro 2: Efectos Secundarios que Ocurrieron con una Incidencia del 1% o Más, con Mayor Frecuencia en Pacientes que Recibieron Synagis®

Efecto	Synagis® (n=1641) n (%)	Placebo (n=1148) n (%)
Infección respiratoria superior	830 (50,6)	544 (47,4)
Otitis media	597 (36,4)	397 (34,6)
Fiebre	446 (27,1)	289 (25,2)
Rinitis	439 (26,8)	282 (24,6)
Hinchazón	68 (4,1)	30 (2,6)
Aumento del SGOT	49 (3,0)	20 (1,7)

Durante el estudio 2 se comunicaron anafilaxis Synagis® [3 (1%) placebo (0,9%) y anafilaxis Synagis® [3 (1%) placebo (1,7%) en pacientes con ECC.

#### Immunogenicidad:

En el estudio 1, la incidencia de anticuerpos anti-Synagis® después de la cuarta inyección, fue del 1,1% en el grupo tratado con placebo, y del 0,7% en el tratado con Synagis®. Entre los pacientes pediátricos tratados con Synagis® durante una segunda estación, uno de cada cuarenta y seis pacientes presentó reactividad pasajera, de título bajo. Esta reactividad no se asoció con efectos secundarios ni con alteración en las concentraciones séricas. La inmunogenicidad no se evaluó en el estudio 2. Estos datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de análisis se consideraron positivos para anticuerpos a Synagis® en la prueba ELISA, y dependen en alto grado de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia de positividad de anticuerpos observada en un análisis puede reflejar la influencia de varios factores, entre ellos, la manipulación de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad primaria. Por estas razones, la comparación en la incidencia de anticuerpos a Synagis® con la de anticuerpos a otros productos puede ser engañosa.

#### Experiencia posterior a la introducción al mercado:

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas y reportadas durante el uso de Synagis® posterior a la aprobación. Como los informes sobre estas reacciones son voluntarios y la población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular fidedignamente la frecuencia de la reacción ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

De acuerdo con la experiencia en más de 400.000 pacientes que recibieron Synagis® (>2 millones de dosis), se reportaron reacciones graves de hipersensibilidad aguda después de la exposición inicial o exposiciones subsiguientes. También se reportaron casos muy raros de anafilaxia (<1 caso por cada 100.000 pacientes) después de la exposición repetida (ver **ADVERTENCIAS**). Ninguna de las reacciones de hipersensibilidad informadas fue mortal. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir disnea, cianosis, insuficiencia respiratoria, urticaria, prurito, angioedema, hipotensión e insensibilidad. La relación entre estas reacciones y la aparición de anticuerpos a Synagis® es desconocida.

La limitada información obtenida a partir de informes posteriores a la introducción al mercado, sugiere que, en una sola estación de RSV, los efectos secundarios después de la sexta o siguientes dosis de Synagis® son de carácter y frecuencia similares a los observados después de las cinco dosis iniciales.

**SOBREDOSIS:** No existen datos de estudios clínicos referentes a sobredosis. No se observó toxicidad en conjunción que recibieron una sola inyección intramuscular o subcutánea de Synagis® a una dosis de 50 mg/kg.

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada para Synagis® es de 15 mg/kg de peso corporal. Los pacientes, incluso los que contruyen infección por RSV, deben comenzar recibiendo las dosis mensuales durante toda la estación del RSV. La primera dosis debe administrarse antes de comenzar la estación del RSV. En el hemisferio norte, la estación del RSV típicamente se inicia en noviembre y dura hasta fines de abril, pero puede iniciarse antes o persistir por más tiempo en ciertas contingencias. Las concentraciones séricas de Synagis® disminuyen después de la cirulación extracorpórea (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**). Los pacientes sometidos a cirulación extracorpórea deben recibir una dosis de Synagis® tan pronto como sea posible después del procedimiento. Posteriormente, las dosis deben administrarse mensualmente.

Synagis® debe administrarse a una dosis de 15 mg/kg por vía intramuscular, usando técnica aseptica, preferiblemente en el aspecto anterolateral del muslo. El globo no debe usarse retrogradamente como sitio de inyección debido al riesgo de dañar el nervio ciático. La dosis por mes = peso del paciente (kg) x 15 mg/kg + 100 mg/ml de Synagis®. Los volúmenes inyectables mayores de 1 ml deben administrarse como una dosis dividida.

#### Preparación del producto liофилизировано para la administración:

- Para reconstituir, remueve la lengüeta de la tapa del frasco y limpíe el tapón de goma con etanol al 70% o su equivalente.
- Tanto el frasco de 50 mg como el de 100 mg confieren una sobrecarga para permitir extraer 50 mg o 100 mg de Synagis®, respectivamente, cuando se reconstituyen siguiendo las instrucciones descritas a continuación.
- Agita LENTAMENTE 0,6 ml de agua estéril para inyección al frasco de 50 mg, o añade 1,0 ml de agua estéril para inyección al frasco de 100 mg. El frasco debe inclinarse levemente y girarse suavemente durante 30 segundos para evitar la formación de espuma. NO SACUDA NI AGITE. VIGOROSAMENTE el FRASCO. Éste es un paso crucial para evitar la formación prolongada de espuma.
- Synagis® reconstituido debe dejarse reposar sin mover, a temperatura ambiente durante al menos 20 minutos, hasta que la solución se aclare.
- Synagis® reconstituido debe ser inspeccionado visualmente buscando partículas o decoloración antes de la administración. La solución reconstituida debe ser transparente o levemente opalescente (una pequeña fina de microorganismos en la superficie es normal y no afecta la posología).
- NO USE si observa partículas o si la solución está descolorida.
- Synagis® reconstituido no contiene preservativos y debe suministrarse inmediatamente después de retirar del frasco. Synagis® se presenta en frascos de un solo uso. NO vuelva a perforar el frasco. Deseche cualquier porción que no haya usado.

#### Preparación del producto líquido para la administración:

- Remueva la lengüeta de la tapa del frasco y limpíe el tapón de goma con etanol al 70% o su equivalente.
- Tanto el frasco de 50 mg como el de 100 mg confieren una sobrecarga para permitir extraer 50 mg o 100 mg de Synagis®.
- Synagis® no contiene preservativos y debe suministrarse inmediatamente después de extraerse del frasco. Synagis® se presenta en frascos de un solo uso. NO vuelva a perforar el frasco. Deseche cualquier porción que no haya usado.
- Para evitar la transmisión de virus de hepatitis y otros agentes infecciosos de una persona a otra, deben usarse jeringas y agujas estériles desechables. NO vuelva a usar jeringas y agujas.

#### PRESENTACIÓN:

Synagis® está disponible en dos fórmulas: un polvo liофилизировано y una solución líquida.

Polvo liофилизировано: Synagis® se presenta en frascos de un solo uso, en forma de polvo liофилизировано, para distribuir 50 mg ó 100 mg Synagis® cuando se reconstituye con agua estéril para inyección.

Frasco de 50 mg NDC 60574-4112-1 Despues de la reconstitución, el frasco de 50 mg contiene 50 mg de Synagis® en 0,5 ml.

Frasco de 100 mg NDC 60574-4111-1 Despues de la reconstitución, el frasco de 100 mg contiene 100 mg de Synagis® en 1,0 ml.

Solución líquida: Synagis® se presenta en frascos de un solo uso, como una solución estéril sin preservativos, a 100 mg/ml en 0,5 ml y 1 ml para proporcionar 50 mg ó 100 mg, respectivamente, para inyección IM.

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 1,0 ml.

Desde el recibo y hasta el uso, Synagis® debe almacenarse a temperatura entre 2°C y 8°C (35°F and 46°F) en su envase original. NO lo congele. NO lo use después de la fecha de caducidad.

#### REFERENCIAS:

1. Press E, and Hogg N. The Amino Acid Sequences of the Fd Fragments of Two Human Gamma-1 Heavy Chains. *Biochem. J.* 1970; 117:641-660.
2. Takahashi N, Nonai T, and Honjo T. Rearranged Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region (V<sub>H</sub>) Pseudogene That Deletes the Second Complementarily-Determining Region. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984; 81:5194-5198.
3. Beatty D, and Robbins T. Human Immunoglobulin Variable Region Genes - DNA Sequences of Two V<sub>H</sub> Genes and a Pseudogene. *Nature* 1980; 288:730-733.
4. Beeler JA, and Van Wyk Coesligh K. Neutralization Epitopes of the F Protein of Respiratory Syncytial Virus: Effect of Mutation Upon Fusion Function. *J. Virol.* 1989; 63:2941-2950.
5. Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al. Development of a Humanized Monoclonal Antibody (MEDI-493) With Potent In Vitro and In Vivo Activity Against Respiratory Syncytial Virus. *J. Infect. Dis.* 1997; 176:1215-1224.
6. Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, et al. Reduction of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Tracheal Aspirates in Infubisted Infants by Use of Humanized Monoclonal Antibody to RSV F Protein. *J. Infect. Dis.* 1998; 178:1555-1561.
7. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Risk Infants. *Pediatrics* 1998; 102:531-537.

Synagis® es una marca registrada de MedImmune, Inc.

Fabricado por:

MedImmune, Inc.  
Gaithersburg, MD 20878

Licencia del Gobierno de EE.UU. N° 1252  
(1-877-633-4411)

Co-comercializado por:

ROSS PHARMACEUTICALS DIVISION  
Gaithersburg, MD 20878

COLABORADOR: 040-4205-1724 USA

Fecha: 23 de julio de 2004

SSP04-0905