

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)****NOMBRE DEL PRODUCTO**

Palivizumab

**NOMBRE COMERCIAL**

Synagis

**DESCRIPCION**

Palivizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido a un epítopo en el sitio antigénico A de la proteína de fusión del virus respiratorio sincicial (VRS).

Este anticuerpo monoclonal humanizado se compone en un 95% de secuencias aminoacídicas humanas y en un 5% de secuencias aminoacídicas murinas. Palivizumab se compone de dos cadenas pesadas y de dos cadenas livianas que tienen un peso molecular de aproximadamente 148.000 Daltons.

**Synagis Liofilizado**

Palivizumab se expende como producto liofilizado estéril para la reconstitución con agua estéril para la inyección intramuscular. Una vez reconstituido, el Palivizumab contiene los siguientes excipientes: **Incluir excipientes según fórmula aprobada en el registro sanitario.**

La solución reconstituida debe aparecer clara o levemente opalescente.

**Synagis Líquido**

Palivizumab se expende como una solución estéril para inyección intramuscular. Palivizumab contiene los siguientes excipientes: **Incluir excipientes según fórmula aprobada en el registro sanitario.** La solución es transparente o ligeramente opalescente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)****INDICACIONES**

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

- Niños nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VRS.**
- Niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses.**
- Niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa.**

**DOSIFICACION Y ADMINISTRACION**

La dosis recomendada de palivizumab es de 15 mg/kg de peso corporal, administrados una vez al mes durante períodos anticipados de riesgo de VRS en la comunidad. La primera dosis se debe administrar antes del comienzo de la temporada de VRS y las dosis subsecuentes se deben administrar mensualmente a través de la temporada del VRS. En climas templados, la temporada de VRS comienza típicamente en los meses de otoño y se extiende hasta la primavera, sin embargo, se han reportado casos durante el verano. En climas tropicales, la temporada de VRS coincide con la estación de lluvias. Para evitar el riesgo de reinfección, se recomienda que los niños que reciben palivizumab que se infectan con VRS continúen recibiendo dosis mensuales de palivizumab durante la temporada de VRS.

Palivizumab se administra en una dosis de 15 mg/kg una vez al mes en inyección intramuscular, preferiblemente en la zona anterolateral del muslo. El músculo glúteo no se debe utilizar rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático. La inyección se debe preparar usando técnica aséptica estándar. La dosis por mes = peso del paciente (kg) x 15 mg/kg ÷ 100 mg/mL de palivizumab. Los volúmenes de inyección sobre 1 mL deben ser administrados en dosis dividida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)**

La eficacia de Synagis en dosis menores que 15 mg por kg, o en dosificación menos frecuente que mensualmente a través de la temporada de VRS, no se ha establecido.

No se deben mezclar las formulaciones liofilizada y líquida.

Palivizumab reconstituido debe ser administrado por inyección intramuscular solamente.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas, se deben usar agujas y jeringuillas desechables. No reutilice las jeringuillas y las agujas.

**Formulación Liofilizada**

La formulación liofilizada de palivizumab no se debe mezclar con ninguna medicación o diluyente que no sea agua estéril para inyección.

**Preparación para la administración (Formulación Liofilizada)**

Nota: Tanto el frasco de 50 mg como de 100 mg contienen un sobrellenado para permitir el retiro de 50 mg o 100 mg, respectivamente, cuando se reconstituye siguiendo las indicaciones descritas a continuación.

**Frasco de 50 mg**

- Para reconstituir, quite el sello del tapón del frasco y limpie el tapón de goma con etanol al 70% o equivalente.
- Agregue lentamente 0,6 mL de agua estéril para inyección a un frasco de 50 mg. El frasco se debe rotar suavemente por 30 segundos para evitar hacer espuma. NO SACUDA O AGITE EL FRASCO.
- Palivizumab reconstituido debe ser preparado a temperatura ambiente, esperando 20 minutos hasta que la solución clarifique.
- Palivizumab reconstituido no contiene preservantes y debe ser administrado en el plazo de seis horas de la reconstitución.
- Frasco no reutilizable, de uso único. Deseche el contenido no utilizado.

Synagis Líquido Solución Inyectable 100 mg/mL

CCDS 02821213

3

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)**

Cuando se reconstituye según lo recomendado, la solución contiene palivizumab 100 mg/mL.

**Frasco de 100 mg**

- Para reconstituir, quite el sello del tapón del frasco y limpie el tapón de goma con etanol al 70% o equivalente.
- Agregue lentamente 1,0 mL de agua estéril para inyección a un frasco de 100 mg. El frasco se debe revolver suavemente por 30 segundos para evitar hacer espuma. NO SACUDA O AGITE EL FRASCO.
- Palivizumab reconstituido debe ser preparado a temperatura ambiente y esperar 20 minutos hasta que la solución clarifique.
- Palivizumab reconstituido no contiene preservantes y debe ser administrado en el plazo de seis horas de la reconstitución.
- Frasco no reutilizable, de uso único. Deseche el contenido no utilizado.

Cuando se reconstituye según lo recomendado, la solución contiene palivizumab 100 mg/mL.

**Formulación líquida (100 mg/mL en frasco de 0.5 mL ó 1 mL)**

La formulación líquida de palivizumab no se debe mezclar con ninguna medicación o diluyente.

**Instrucciones de administración (Formulación líquida)**

Tanto el frasco de 0.5 mL como el de 1 mL tienen un exceso de llenado para permitir la extracción completa de los 50 mg ó 100 mg, respectivamente.

- **NO DILUYA EL PRODUCTO**

Synagis Líquido Solución Inyectable 100 mg/mL  
CCDS 02821213

4

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL (Palivizumab)

#### • NO AGITE EL FRASCO

- Para administrar, retire la banda de la tapa del frasco y limpie el tapón de goma con etanol al 70% o equivalente. Inserte la jeringa en el frasco y extraiga el volumen apropiado de la solución hacia la jeringa.
- Palivizumab reconstituido no contiene preservantes y se debe administrar inmediatamente después de introducir la dosis en la jeringa.
- Frasco de uso único. No reintroduzca la jeringa dentro del frasco después de la extracción del medicamento. Desechar el contenido no utilizado.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Palivizumab o a alguno de sus excipientes. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Se han reportado reacciones alérgicas, incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de Palivizumab. En algunos casos, se han reportado mortalidades (ver **REACIONES ADVERSAS /Experiencia post marketing**).

La medicación para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad severas incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico debe estar disponible para uso inmediato tras el uso de Palivizumab. Si una reacción de hipersensibilidad severa ocurre, la terapia con Palivizumab debe ser discontinuada. Como con otros agentes administrados a esta población, si ocurren reacciones leves, debe tenerse precaución al volver a administrar Palivizumab.

Como con cualquier inyección intramuscular, palivizumab se debe administrar con precaución a los pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación.

El frasco de uso único de Palivizumab no contiene preservantes. Las inyecciones se deben administrar en el plazo de seis horas después de la reconstitución.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)**

Una infección aguda moderada a severa o una enfermedad febril puede hacer recomendable postergar el uso de Palivizumab, a menos que, en la opinión del médico, el no uso de Palivizumab signifique un mayor riesgo. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria alta leve, generalmente no es razón para diferir la administración de Palivizumab.

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

No se han realizado estudios formales de interacción droga-droga, no obstante no se ha descrito ninguna interacción hasta la fecha. En el estudio IMpact RSV, las proporciones de pacientes en los grupos placebo y Palivizumab que recibieron las vacunas rutinarias de la niñez, vacuna contra la influenza, broncodilatadores o corticoesteroides, fueron similares y no se observó incremento de reacciones adversas en ninguno de los pacientes que recibían estos agentes, en cualquiera de los dos grupos.

Puesto que el anticuerpo monoclonal es específico para VRS, no se espera que Palivizumab interfiera con la respuesta inmune a las vacunas, incluyendo vacunas a virus vivos.

***Interacción de Medicamento/Test de Laboratorio***

Palivizumab puede interferir con los tests diagnósticos de VRS inmuno-basados, tales como algunos ensayos basados en detección de antígenos. Además, palivizumab inhibe la replicación del virus en cultivo de células y, por lo tanto, también puede interferir con los ensayos de cultivo viral. Palivizumab no interfiere con los ensayos basados en reacción de cadena de polimerasa transcriptasa reversa. La interferencia en el ensayo podría llevar a resultados falso-negativos del test diagnóstico de VRS. Por lo tanto, los resultados de tests diagnósticos, cuando se obtienen, deben ser usados en conjunto con los hallazgos clínicos para guiar las decisiones médicas.

**EMBARAZO**

Palivizumab no está indicado para el uso en adultos y no se han realizado estudios de reproducción en animales. Tampoco se sabe si el Palivizumab puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada o si pudiera afectar su capacidad reproductiva.

**REACCIONES ADVERSAS**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)**

Los eventos adversos cuya causa al menos, está posiblemente relacionada a palivizumab (RAM) se muestran por sistema órgano clase y frecuencia (muy común:  $\geq 1/10$ ; común:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; no común:  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) en los estudios realizados en prematuros y pacientes pediátricos con displasia broncopulmonar y pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita (tabla 1)

Las reacciones adversas a droga reportadas en los estudios profilácticos pediátricos fueron similares en los grupos placebo y palivizumab. La mayoría de los RAMs fueron transitorios y leves a moderados en severidad.

**Estudio IMpact-VRS**

En el estudio de lactantes prematuros y niños con displasia broncopulmonar, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAMs por sistema corporal o en subgrupos de niños categorizados por género, edad, edad gestacional, país, raza/etnicidad o concentración sérica de palivizumab por cuartil. No se observaron diferencias significativas en el perfil de seguridad entre niños sin infección activa por VRS y aquellos hospitalizados por VRS. La discontinuación permanente de palivizumab debido a RAMs fue rara (0.2%). Las muertes fueron balanceadas entre los grupos de placebo y tratamiento con palivizumab y no estaban relacionados con la droga.

**Estudio CHD**

En el estudio de enfermedad cardíaca congénita, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAMs por sistema corporal o cuando se evaluaron en subgrupos de niños por categoría cardíaca (cianótico versus no cianótico). La incidencia de eventos adversos serios fue significativamente menor en el grupo palivizumab, comparado con el grupo placebo. No se reportaron eventos adversos serios relacionados a palivizumab. Las incidencias de cirugías cardíacas clasificadas como planeadas, antes que lo planeado, o urgente, estaban balanceadas entre los grupos. Las muertes asociadas con infección por VRS ocurrieron en 2 pacientes en el grupo palivizumab y 4 pacientes en el grupo placebo y no fueron relacionadas con la droga.

**Tabla 1****Resumen de Reacciones Adversas a Drogas en Estudios Clínicos Profilácticos con Poblaciones Pediátricas de Prematuros y Displasia Broncopulmonar o Enfermedad Cardíaca Congénita (Estudios IMpact-RSV y**

Synagis Líquido Solución Inyectable 100 mg/mL

CCDS 02821213

7

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)**

<b>CHD)*</b>		
<b>MedDRA Sistema Organo Clase</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>RAM</b>
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy común	Rash
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común	Pirexia
	Común	Reacción del sitio de inyección

\*Para la descripción completa del estudio, ver sección ESTUDIOS CLINICOS.

**Estudio de Extensión de la Dosis**

No se reportaron eventos adversos que se consideraran relacionados a palivizumab ni tampoco se reportaron muertes en este estudio.

**Estudios de la formulación líquida**

Dos estudios clínicos fueron conducidos para comparar directamente las formulaciones líquida y liofilizada de palivizumab. En el primer estudio, 153 lactantes prematuros recibieron ambas formulaciones en diferentes secuencias. En el segundo estudio, 211 y 202 lactantes prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, recibieron palivizumab líquido y liofilizado, respectivamente. En dos estudios adicionales, palivizumab líquido fue utilizado como un control activo (3918 sujetos pediátricos) para evaluar un anticuerpo monoclonal de investigación para la profilaxis de la enfermedad del VRS seria en lactantes prematuros o niños con DPB o CHD hemodinámicamente significativa. La tasa general y el patrón de eventos adversos, la discontinuación del estudio de la droga debido a RAMs y el número de muertes reportadas en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante el desarrollo clínico de programas para la formulación liofilizada. Las muertes fueron consideradas como no relacionadas a palivizumab y no se identificaron nuevos RAMs en estos estudios.

**Inmunogenicidad**

En el estudio Impact-VRS, la incidencia de anticuerpos anti-palivizumab luego de la cuarta inyección fue de 1.1% en el grupo placebo y 0.7% en el grupo palivizumab. En los pacientes pediátricos que recibieron palivizumab para una segunda temporada, uno de los cincuenta y

Synagis Líquido Solución Inyectable 100 mg/mL

CCDS 02821213

8



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)**

seis pacientes tuvo un bajo título de reactividad transitorio. Esta reactividad no se asoció a eventos adversos o a alteración en las concentraciones séricas de palivizumab. La inmunogenicidad no fue evaluada en el estudio de CHD.

También se evaluaron los anticuerpos anti-palivizumab en cuatro estudios adicionales en 4337 pacientes tratados con palivizumab (niños nacidos a las 35 semanas de gestación o menos y 6 meses de edad o menos, o < 24 meses de edad con displasia broncopulmonar o con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa fueron incluidos en estos estudios) y se observaron en 0% – 1.5% de los pacientes en diferentes puntos de tiempo del estudio. No hubo asociación observada entre la presencia de anticuerpo y eventos adversos. Por lo tanto, las respuestas de anticuerpo anti-droga (ADA) parecen no ser de relevancia clínica.

En el Estudio de Extensión de Dosis, se observaron niveles bajos, transitorios de anticuerpos antipalivizumab en un niño, después de la segunda dosis de palivizumab, y que cayeron a niveles imperceptibles a la quinta y séptima dosis.

***Experiencia Post-marketing***

Los siguientes eventos adversos se han reportado con terapia con palivizumab. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a palivizumab (ver también **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

***Trastornos del sistema sanguíneo y linfático***

Trombocitopenia

***Trastornos del sistema inmune***

Anafilaxis, shock anafiláctico (en algunos casos, se han reportado mortalidades).

***Trastornos del sistema nervioso***

Convulsión

***Trastornos de la piel y tejido subcutáneo***

Synagis Líquido Solución Inyectable 100 mg/mL

CCDS 02821213

9

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)**

## Urticaria

El esquema de tratamiento con Palivizumab y los eventos adversos se monitorearon en un grupo de casi 20.000 lactantes seguidos a través de un registro de cumplimiento del paciente, el programa REACH. De este grupo, 1250 lactantes enrolados recibieron 6 inyecciones, 183 lactantes recibieron 7 inyecciones, y 27 lactantes recibieron 8 o 9 inyecciones cada uno, respectivamente. Los eventos adversos observados en los pacientes de este registro después de la sexta o más dosis así como a través de la vigilancia rutinaria post-comercialización fueron similares en características y frecuencia a los ocurridos después de las 5 dosis iniciales.

**SOBREDOSIFICACION**

En estudios clínicos, tres niños recibieron una sobredosis de más de 15 mg/kg. Estas dosis fueron 20.25 mg/kg, 21.1 mg/kg y 22.27 mg/kg. No se identificaron consecuencias médicas en estas circunstancias.

De la experiencia post-comercialización, sobredosis con dosis de hasta 85 mg/kg se han reportado y en algunos casos, se reportaron reacciones adversas que no difirieron de aquellos observados con dosis de 15 mg/kg (ver **REACCIONES ADVERSAS**). En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente se monitoree por cualquier signo o síntoma de reacciones o efectos adversos e instituir un tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

**FARMACOLOGIA CLINICA*****Mecanismo de acción***

Palivizumab exhibe una actividad neutralizante contra VRS y de inhibición de su fusión. Estas actividades inhiben la replicación de VRS en experimentos de laboratorio. Aunque cepas de VRS resistentes pueden ser aisladas en estudios de laboratorio, un panel de cepas de VRS aisladas en la clínica pudo ser neutralizado por el Palivizumab en su totalidad. Concentraciones séricas de Palivizumab de aproximadamente 30 mcg/mL han mostrado producir una reducción media del 99% en la replicación pulmonar de VRS en el modelo de rata alodona.

La actividad neutralizadora in vivo del ingrediente activo del Palivizumab fue determinada en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en 35 pacientes pediátricos con intubación

Synagis Líquido Solución Inyectable 100 mg/mL

CCDS 02821213

10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)**

traqueal debido a enfermedad por VRS. En estos pacientes, el Palivizumab redujo perceptiblemente la cantidad de VRS en el tracto respiratorio bajo en comparación a los pacientes control.

**Farmacocinética****Formulación liofilizada**

En estudios con voluntarios adultos, el Palivizumab tuvo un perfil farmacocinético similar a un anticuerpo humano IgG1 con respecto al volumen de distribución (promedio 57 mL/kg) y a la vida media (promedio 18 días). En estudios en niños, la vida media promedio de Palivizumab fue de 20 días y con dosis intramusculares mensuales de 15 mg/kg se alcanzaron concentraciones mínimas promedio a los 30 días de aproximadamente 40 mcg/mL después de la primera inyección, de aproximadamente 60 mcg/mL después de la segunda inyección, y de aproximadamente 70 mcg/mL después de la tercera y cuarta inyecciones.

En pacientes pediátricos que recibieron Palivizumab durante una segunda temporada de VRS, el promedio de concentraciones séricas luego de la primera y cuarta inyecciones fueron aproximadamente 60 y 90 mcg/mL, respectivamente.

En pacientes pediátricos de hasta 24 meses de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (CC) que recibieron Palivizumab y se sometieron a cirugía de bypass cardiopulmonar a corazón abierto, la concentración sérica media de Palivizumab fue de aproximadamente 100 mcg/mL previo al bypass cardíaco y declinó a aproximadamente 40 mcg/mL después del bypass.

Un ensayo abierto prospectivo de fase II, diseñado para evaluar la farmacocinética, seguridad e inmunogenicidad después de la administración de 7 dosis de palivizumab dentro de una sola temporada de VRS, indicó que se alcanzaron niveles promedio adecuados de palivizumab en los 18 niños enrolados.

**Formulación líquida**

La farmacocinética y la seguridad de la formulación líquida y la formulación liofilizada de palivizumab, seguida de administración intramuscular de 15mg por Kg, fueron comparadas en un estudio clínico cruzado de 153 lactantes, de edad menor o igual a 6 meses, con historia de prematuridad (edad gestacional menor o igual a 35 semanas). Los resultados de este estudio

Synagis Líquido Solución Inyectable 100 mg/mL

CCDS 02821213

11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL****(Palivizumab)**

indicaron que las concentraciones séricas medias de palivizumab fueron similares entre la formulación líquida y la formulación liofilizada y se demostró la bioequivalencia de las formulaciones líquida y liofilizada.

**MICROBIOLOGIA****Actividad Antiviral**

La actividad antiviral de palivizumab se evaluó en un ensayo de microneutralización en el cual el aumento de las concentraciones de anticuerpo se incubaron con VRS previo a la adición de células epiteliales humanas HEP-2. Después de la incubación por 4-5 días, se midió el antígeno VRS en un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA). El título de neutralización 50% concentración efectiva [EC50]) se expresa como la concentración de anticuerpo requerida para reducir la detección del antígeno de VRS en 50% comparado con las células infectadas por virus no tratadas. Palivizumab exhibió una mediana de valores EC50 de 0.65 mcg por mL (media [desviación estándar] = 0.75 [0.53] mcg por mL; n=69, rango 0.07–2.89 mcg por mL) y 0.28 mcg por mL (media [desviación estándar] = 0.35 [0.23] mcg por mL; n=35, rango 0.03–0.88 mcg por mL) contra aislados clínicos VRS A y VRS, respectivamente. La mayoría de los aislados clínicos de VRS testeados (n=96) fueron recolectados de sujetos en los Estados Unidos con el restante de Japón (n=1), Australia (n=5) e Israel (n=2). Estos aislados codificaron la secuencia de polimorfismos F más comunes de VRS encontrados entre los aislados clínicos de todo el mundo.

**Resistencia**

Palivizumab se une a una región altamente conservada del dominio extracelular de la proteína F del VRS maduro, referido como sitio antigénico II o sitio antigénico A, el cual abarca los aminoácidos 262 a 275. Todos los VRS mutantes que exhiben resistencia a palivizumab han mostrado que contienen cambios en los aminoácidos en esta región de la proteína F. No se han demostrado variaciones conocidas de secuencia polimórfica o no-polimórfica fuera del sitio antigénico A en la proteína F del VRS que proporciona la resistencia del VRS a la neutralización por palivizumab. Al menos una de las substituciones asociadas a la resistencia a palivizumab, N262D, K272E/Q, o S275F/L se identificó en 8 de 126 aislados clínicos de VRS de sujetos que fallaron en la inmunoprofilaxis, resultando en una frecuencia de mutación asociada a resistencia combinada de 6.3%. Una revisión de hallazgos clínicos no reveló asociación entre cambios en la secuencia del sitio antigénico A y la severidad de la enfermedad por VRS entre los niños que recibieron inmunoprofilaxis con palivizumab que desarrollaron enfermedad del

Synagis Líquido Solución Inyectable 100 mg/mL

CCDS 02821213

12

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL (Palivizumab)

tracto respiratorio inferior por VRS. El análisis de 254 aislados clínicos de VRS recolectados de sujetos naïve a inmunoprofilaxis revelaron resistencia a palivizumab asociada a substituciones en 2 (1 con N262D y 1 con S275F), resultando en una frecuencia de mutación asociada a resistencia de 0.79%.

#### **DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLÍNICOS**

En un estudio de reactividad cruzada con tejido humano por biotinción, Palivizumab no mostró un patrón de tinción específica en más de 30 tejidos adultos y neonatales humanos.

En estudios de toxicidad aguda en tres especies, la rata de Sprague Dawley, el mono cynomolgus y el conejo NZW, se demostró tolerancia tanto en el sitio de inyección como ausencia de toxicidad sistémica específica.

Los datos de inmunogenicidad en monos cynomolgus no demostraron ninguna generación de anticuerpos contra Palivizumab.

En el modelo de la rata de algodón, el tratamiento previo con Palivizumab mostró reducir los títulos virales pulmonares (replicación) en un promedio de 99% a concentraciones séricas de aproximadamente 30 mcg/mL. A ninguna concentración se encontró la replicación viral incrementada, ni tampoco hubo un aumento en la inflamación pulmonar o en la histopatología a cualquiera de las concentraciones de Palivizumab examinadas. Ningún mutante de VRS resistió la terapia y la reinfección por VRS después de la exposición a Palivizumab no aumentó los títulos virales de VRS (replicación) ni la histopatología pulmonar.

Se han realizado estudios de unión y de neutralización con aislados de VRS provenientes de todo el mundo, para determinar si el Palivizumab tiene especificidad para una amplia gama de subtipos. Más de 600 aislados, recogidos en 19 países de 5 continentes han sido probados mediante tests de unión y el Palivizumab se unió a todas las muestras. Un subconjunto de más de 100 de estos aislados fue evaluado para la neutralización por el Palivizumab, y todas las muestras fueron neutralizadas.

#### ***Carcinogénesis, Mutagénesis y Alteración de la Fertilidad***

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)****ESTUDIOS CLÍNICOS**

La seguridad y eficacia de palivizumab se evaluaron en un estudio randomizado, doble-ciego, placebo-controlado (estudio IMpact-RSV) de profilaxis de enfermedad por VRS entre niños con nacimiento prematuro y niños con displasia broncopulmonar, y en un estudio randomizado, doble-ciego, placebo-controlado de profilaxis de enfermedad por VRS entre niños con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa (Estudio CHD). Estudios clínicos adicionales después de la aprobación inicial de palivizumab han proporcionado más datos sobre la seguridad y efectividad de la profilaxis con palivizumab para la prevención de enfermedades relacionadas con el VRS entre poblaciones pediátricas similares.

***Ensayo IMpact-VRS***

Este estudio, conducido en 139 centros en los Estados Unidos, Canadá y el Reino Unido, se realizó en pacientes de hasta 24 meses de edad con displasia broncopulmonar (DBP) y pacientes prematuros (de 35 semanas o menos de edad gestacional) que tuvieran hasta 6 meses de edad al momento de la entrada en el estudio. Se excluyeron del enrolamiento a los pacientes con cardiopatía congénita. En este ensayo, se aleatorizaron a 500 pacientes para recibir cinco inyecciones mensuales de placebo y a 1.002 pacientes para recibir cinco inyecciones mensuales de 15 mg/kg de Palivizumab liofilizado. Luego de la aleatorización, los sujetos fueron monitoreados con respecto a seguridad y eficacia durante 150 días. Noventa y nueve por ciento de todos los seleccionados terminaron el estudio y el 93% recibió las cinco inyecciones. El objetivo final primario fue la incidencia de hospitalización por VRS.

Las hospitalizaciones por VRS ocurrieron en 53 de los 500 (10,6%) pacientes en el grupo placebo y en 48 de los 1002 (4,8%) pacientes en el grupo de Palivizumab, lo que constituye una reducción del 55% ( $p < 0.001$ ). La reducción de la hospitalización por VRS fue observada tanto en los pacientes con diagnóstico de DBP (34/266 [12,8%] con placebo vs. 39/496 [7,9%] con Palivizumab) como en los pacientes con prematuridad sin DBP (19/234 [8,1%] con placebo vs. 9/506 [1,8%] con Palivizumab). La reducción de la hospitalización por VRS fue observada a través de todo el curso de la temporada de VRS.

Como objetivo secundario, la incidencia de admisiones en UCI durante la hospitalización por infección con VRS fue más baja entre los sujetos que recibieron Palivizumab (1,3%) que entre los que recibieron placebo (3,0%), pero no hubo diferencia en la duración promedio de la internación en UCI entre los dos grupos de pacientes que requirieron hospitalización en UCI.

Synagis Líquido Solución Inyectable 100 mg/mL

CCDS 02821213

14

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)**

Globalmente, los datos no sugieren que la enfermedad por VRS fuera menos severa entre los pacientes que recibieron el Palivizumab y que requirieron hospitalización debido a la infección por VRS que entre los pacientes de placebo que requirieron hospitalización debido a la infección por VRS. Palivizumab no alteró la incidencia ni la duración promedio de hospitalización por enfermedad respiratoria de etiología distinta a VRS o la incidencia de otitis medias.

***Lactantes pre-término y Niños con Enfermedad Pulmonar Crónica del Prematuro (CLDP)***

Este estudio, realizado en 347 centros en Norte América, la Unión Europea y otros 10 países, estudió pacientes menores de o igual a 24 meses de edad con CLDP y pacientes con nacimiento prematuro (menores de o igual a 35 semanas de gestación) que tenían menos de o igual a 6 meses de edad al entrar al estudio. Los pacientes con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa se excluyeron del reclutamiento en este estudio y se estudiaron en un estudio separado. En este estudio, los pacientes se randomizaron para recibir 5 inyecciones de 15 mg/kg de palivizumab líquido mensualmente (N=3306) usado como control activo para un anticuerpo monoclonal de investigación (N=3329). Los sujetos se siguieron para seguridad y eficacia por 150 días. Noventa y ocho por ciento de todos los sujetos que recibieron palivizumab completaron el estudio y 97% recibieron todas las cinco inyecciones. El objetivo primario era la incidencia de hospitalización por VRS.

Hospitalizaciones por VRS ocurrieron entre 62 de 3306 (1.9%) pacientes en el grupo palivizumab. La tasa de hospitalización por VRS observada en los pacientes reclutados con un diagnóstico de CLDP fue 28/723 (3.9%) y en los pacientes reclutados con un diagnóstico de prematuridad sin CLDP fue 34/2583 (1.3%).

***Estudio CHD***

Este ensayo, conducido en 76 centros de Estados Unidos, Canadá, Francia, Alemania, Polonia, Suecia y Reino Unido, se realizó en pacientes de hasta 24 meses de edad con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. En este ensayo, se aleatorizaron a 648 pacientes para recibir cinco inyecciones mensuales de placebo y a 639 pacientes para recibir cinco inyecciones mensuales de 15 mg/kg de Palivizumab liofilizado. El ensayo fue conducido durante cuatro temporadas consecutivas de VRS. Los sujetos fueron estratificados de acuerdo al tipo de anomalía cardíaca (cianótica vs. otras) y fueron vigilados con respecto a seguridad y eficacia durante 150 días. Noventa y seis por ciento (96%) de todos los sujetos terminaron el estudio y el 92% recibió las cinco inyecciones. El objetivo primario fue la incidencia de hospitalizaciones por VRS.

Synagis Líquido Solución Inyectable 100 mg/mL

CCDS 02821213

15

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)**

Las hospitalizaciones por VRS ocurrieron en 63 de 648 (9,7%) pacientes en el grupo placebo y 34 de 639 (5,3%) pacientes en el grupo Palivizumab, lo que constituye una reducción del 45% ( $p=0.003$ ). La reducción de las hospitalizaciones por VRS se mantuvo constante durante todo el curso del estudio, a través de regiones geográficas, a través de la estratificación por lesión anatómica cardíaca (cianótico vs. otras), y dentro de subgrupos de niños definidos por género, edad, peso, raza, y la presencia de anticuerpos neutralizantes del VRS al inicio. Los objetivos secundarios que mostraron reducciones significativas en el grupo con Palivizumab comparado con placebo, incluyeron los días totales de hospitalización por VRS (reducción del 56%,  $p=0.003$ ) y los días totales con requerimientos aumentados de oxígeno suplementario (reducción del 73%,  $p=0.014$ ).

***Estudio CHD 2***

Este estudio, realizado en 162 centros en Norte América, la Unión Europea y otros 4 países en dos temporadas de VRS, estudió pacientes menores de o igual a 24 meses de edad con CHD hemodinámicamente significativa. En este estudio, los pacientes se randomizaron para recibir 5 inyecciones de 15 mg/kg de palivizumab líquido mensualmente (N=612) usado como control activo para un anticuerpo monoclonal de investigación (N=624). Los sujetos se estratificaron por lesión cardíaca (cianótica vs. otras) y se siguieron para seguridad y eficacia por 150 días. Noventa y siete por ciento de todos los sujetos que recibieron palivizumab completaron el estudio y 95% recibieron todas las cinco inyecciones. El objetivo primario era un resumen de eventos adversos y eventos adversos serios, y el objetivo secundario era la incidencia de hospitalización por VRS. La incidencia de hospitalización por VRS fue 16 de 612 (2.6%) en el grupo palivizumab.

***Estudio CHD Post-comercialización***

Un estudio de cohorte no-intervencional, observacional, retrospectivo post-comercialización se realizó en niños con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa (HSCHD) en 32 centros en 10 países europeos (Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Noruega, Polonia, Eslovenia, España y Reino Unido). Los niños con HSCHD que tenían menos de 24 meses de edad cuando se les administró la primera dosis de Synagis liofilizado (N=1009) se compararon para la ocurrencia de eventos adversos serios primarios (PSAEs) sobre un período observacional de 8 meses con una cohorte histórica de niños pareados que también se diagnosticaron con HSCHD pero que no recibieron Synagis liofilizado durante los primeros 24 meses de vida (N=1009). Los niños se parearon por edad, tipo de lesión cardíaca, y cirugía



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL (Palivizumab)

cardíaca correctiva previa. Los PSAEs se definieron como los EASs de infección, arritmia y muerte.

Los PSAEs de infección durante el período de revisión de fichas de 8 meses se reportaron en una tasa menor estadísticamente significativa en los niños con profilaxis (27.8% [281/1009]) comparado con los niños sin profilaxis (32.6% [329/1009]) (P=0.023). La incidencia de PSAEs de arritmia fue 4.1% (41/1009) en los niños con profilaxis y 3.9% (39/1009) en los niños sin profilaxis (P>0.100). La incidencia de muerte por los PSAEs fue numéricamente menor para los niños con profilaxis (0.9% [9/1009]) comparado con los niños sin profilaxis (1% [10/1009]). Los resultados del estudio indican que no hay incremento del riesgo de infecciones serias, arritmias serias o muerte en los niños con HSCHD asociada con profilaxis con Synagis liofilizado comparado con los niños que no recibieron profilaxis.

#### ***Estudio de extensión de dosis***

En un estudio abierto, prospectivo, se examinó la seguridad, la tolerancia y la farmacocinética de Palivizumab cuando fue administrado por hasta 7 meses en Arabia Saudita, una región subtropical donde la temporada de VRS reportada es frecuentemente más larga que en países templados. Incluyeron a dieciocho lactantes de pretérmino (gestación de menos de 34 semanas), desde recién nacidos a 29 semanas de edad gestacional, con o sin enfermedad pulmonar crónica (EPC), evaluada como un riesgo para la infección por VRS, y que no hubieran recibido Palivizumab. Dosis de 15 mg/kg de Palivizumab liofilizado fueron administradas una vez por mes, por hasta 7 meses durante la temporada de VRS.

Los niveles de Palivizumab en el estudio de extensión de dosis fueron comparables a aquellos alcanzados en el estudio IMpact RSV. No se observaron elevaciones significativas en los títulos de anticuerpos anti-palivizumab.

## **PRESENTACION**

### **Formulación Liofilizada**

Palivizumab puede ser suministrado como frasco de uso único o como kit que incluye un frasco de uso único y una ampolla de agua estéril para la reconstitución. La descripción de cada componente es la siguiente:

Synagis Líquido Solución Inyectable 100 mg/mL  
CCDS 02821213  
17

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****SYNAGIS RECOMBINANTE SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/0,5 mL  
(Palivizumab)**

Frasco de uso único: frasco de vidrio tipo I incoloro, transparente, de 4 mL con tapón y sello tipo flip-off que contiene 50 mg de polvo liofilizado para solución para inyección.

Frasco de uso único: frasco de vidrio tipo I incoloro, transparente, de 10 mL con tapón y sello tipo flip-off que contiene 100 mg de polvo liofilizado para solución para inyección.

**Formulación líquida**

Frasco de uso único: frasco de vidrio tipo I, de 3 mL de capacidad, transparente, incoloro, con tapón y sello tipo flip-off, que contiene 0.5 mL de solución para inyección, con una concentración de 100 mg/mL.

Frasco de uso único: frasco de vidrio tipo I, de 3 mL de capacidad, transparente, incoloro, con tapón y sello tipo flip-off, que contiene 1 mL de solución para inyección, con una concentración de 100 mg/mL.

**ALMACENAMIENTO**

Almacenar entre 2 y 8° C (35.6 y 46.4° F). No congelar. Almacenar en envase original. No utilice más allá de la fecha de vencimiento.