SYNAGIS®
palivizumabe

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Solução injetável

100mg/mL

SYNAGIS®
Palivizumabe

MODELO DE BULA COMERCIAL

SYNAGIS®
palivizumabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SYNAGIS®
palivizumabe

APRESENTAÇÕES
Solução injetável de: 100 mg/mL: solução injetável em frasco-ampola para dose única contendo 0,5 mL ou 1,0 mL de solução.

VIA INTRAMUSCULAR

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:
palivizumabe.....100 mg
Excipientes: histidina, glicina e água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SYNAGIS® (palivizumabe) é destinado à prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em pacientes pediátricos com alto risco para doença por VSR. A segurança e eficácia foram estabelecidas em crianças prematuras (com menos de 35 semanas de idade gestacional), em crianças portadoras de displasia broncopulmonar sintomática e em portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa menores de 2 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo foi conduzido em 347 centros na América do Norte, União Europeia e 10 outros países em pacientes pediátricos com idade igual ou inferior a 24 meses com displasia pulmonar crônica e pacientes nascidos prematuramente (35 semanas de gestação ou menos) que apresentavam idade igual ou menor do que 6 meses no início do estudo. Pacientes com cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa foram excluídos da seleção e foram avaliados em um estudo separado. Neste estudo, os pacientes foram randomizados para receber 5 injeções mensais de palivizumabe na forma farmacêutica solução injetável, na dose de 15 mg/kg (n=3306) utilizada como controle ativo para um anticorpo monoclonal investigacional (n=3329). Os pacientes foram monitorados por 150 dias para segurança e eficácia. Noventa e oito por cento de todos os pacientes que receberam palivizumabe completaram o estudo e 97% recebeu todas as cinco injeções. O desfecho primário foi a incidência de hospitalização relacionada ao VSR. A hospitalização relacionada ao VSR ocorreu em 62 de 3306 (1,9%) dos pacientes no grupo palivizumabe. A taxa de hospitalização relacionada ao VSR nos pacientes diagnosticados com displasia pulmonar crônica foi de 28/723 (3,9%) e 34/2583 (1,3%) nos pacientes prematuros sem displasia pulmonar crônica (Carbonell-Estrany *et al*. 2010).

Outro estudo foi conduzido em 162 centros na América do Norte, União Europeia e 4 outros países em duas sazonalidades de VSR em pacientes com idade igual ou inferior a 24 meses com cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa. Neste estudo, os pacientes foram randomizados para receber 5 injeções mensais de palivizumabe na forma farmacêutica solução injetável, na dose de 15 mg/kg (n=612) utilizada como controle ativo para um anticorpo monoclonal investigacional (n=624). Os pacientes foram estratificados por lesão cardíaca (cianótico vs outros) e foram monitorados por 150 dias para segurança e eficácia. Noventa e sete por cento de todos os pacientes que receberam palivizumabe completaram o estudo e 95% recebeu todas as cinco injeções. O desfecho primário foi um resumo dos eventos adversos e eventos adversos graves, e o desfecho secundário foi a incidência de hospitalização relacionada ao VSR. A incidência de hospitalização relacionada ao VSR foi 16 de 612 (2,6%) no grupo palivizumabe (Feltes *et al.* 2011).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Carbonell-Estrany X *et al.* 2010

Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. Clinical Trials Pediatrics. 2010 Jan;125(1):e35-51. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2008-1036.

Feltes *et al.* 2011

Feltes, T., Sondheimer, H., Tulloh, R. et al. A Randomized Controlled Trial of Motavizumab Versus Palivizumab for the Prophylaxis of Serious Respiratory Syncytial Virus Disease in Children With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease. Pediatric Research 70, 186–191 (2011). DOI: https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318220a553.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição:

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, direcionado para um epítopo no sítio antigênico A da proteína de fusão do vírus sincicial respiratório (VSR). Este anticorpo monoclonal humanizado é composto de 95% de sequências de aminoácidos humanos e 5% de murinos. O palivizumabe é composto por duas cadeias pesadas e duas leves e apresenta um peso molecular de aproximadamente 148.000 Daltons.

Farmacologia clínica:

Mecanismo de ação: O palivizumabe apresenta atividade neutralizante e inibitória de fusão contra o VSR. Em experimentos laboratoriais, essas atividades inibem a replicação do VSR. Embora possam ser isoladas cepas resistentes de VSR em estudos laboratoriais, todos os isolados de VSR de um estudo clínico analisado foram neutralizados pelo palivizumabe. Concentrações séricas de aproximadamente 30 mcg/mL de palivizumabe reduziram, em média, 99% da replicação pulmonar do VSR em modelo de rato. Avaliou-se a atividade neutralizante in vivo do palivizumabe em um estudo randomizado e placebo-controlado realizado em 35 pacientes pediátricos com entubação traqueal devido à infecção por VSR. Nestes pacientes, o palivizumabe reduziu significativamente a quantidade de VSR no trato respiratório inferior, quando comparado com pacientes do grupo controle.

Farmacocinética: A farmacocinética e a segurança após administração de 15 mg/kg da solução injetável e da formulação em pó liofilizado foram comparadas em um estudo cruzado conduzido com 153 pacientes pediátricos com idade igual ou menor do que 6 meses e histórico de prematuridade (idade gestacional igual ou menor do que 35 semanas). Os resultados deste estudo demonstraram que a concentração sérica de palivizumabe foi similar entre a solução injetável e o pó liofilizado e foi demonstrada a bioequivalência entre as duas formulações.

Dados microbiológicos:

Atividade antiviral: A atividade antiviral do palivizumabe foi avaliada em ensaio de microneutralização no qual concentrações de anticorpo VSR foram incubadas, de forma crescente, anteriormente à adição de células humanas epiteliais HEp-2. Após 4 a 5 dias de incubação, o antígeno VSR foi quantificado em ensaio de imunoadsorção ligado à enzima (ELISA). A concentração de neutralização (50% da concentração efetiva [EC50]) é expressa como a concentração de anticorpo necessária para reduzir a detecção de antígeno VSR em 50% quando comparada com células infectadas por vírus não tratadas. O palivizumabe apresentou, respectivamente, valores médios de EC50 de 0,65 mcg/mL (média [desvio padrão] = 0,75 [0,53] mcg/mL; n=69, intervalo de 0,07 – 2,89 mcg/mL) e 0,28 mcg/mL (média [desvio padrão] = 0,35 [0,23] mcg/mL; n=35, intervalo de 0,03 – 0,88 mcg/mL) contra isolados clínicos VSR A e VSR B. A maioria de isolados clínicos de VSR testados (n=96) foi coletada de indivíduos nos Estados Unidos e o restante no Japão (n=1), Austrália (n=5) e Israel (n=2). Estes isolados apresentam o polimorfismo sequencial VSR F mais comumente encontrado em isolados clínicos em todo o mundo.

Resistência: O palivizumabe liga-se a uma região altamente conservada no domínio extracelular da proteína VSR F, referida como sítio antigênico II ou sítio antigênico A, a qual compreende os aminoácidos 262 a 275. Todos os mutantes de VSR que apresentam resistência ao palivizumabe demonstraram conter mudanças nos aminoácidos desta região da proteína F. Nenhuma variação sequencial polimórfica ou não polimórfica fora do sítio antigênico A na proteína VSR F tem demonstrado conferir resistência do VSR à neutralização por palivizumabe. Ao menos uma das substituições ligadas a resistência, N262D, K272E/Q ou S275F/L, foi identificada em 8 dos 126 isolados clínicos de VSR de pacientes nos quais houve falha na imunoprofilaxia, resultando em frequência de 6,3% de mutação associada à resistência. Uma revisão de achados clínicos não revelou uma associação entre mudanças na sequência do sítio antigênico A e gravidade da doença em crianças tratadas com palivizumabe que desenvolveram doença do trato respiratório inferior causada por VSR. A análise de 254 isolados clínicos de VSR coletados de indivíduos que nunca haviam recebido imunoprofilaxia revelou 2 substituições associadas a resistência ao palivizumabe (1 com N262D e 1 em S275F), resultando na frequência de 0,79% de mutação associada à resistência.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SYNAGIS® (palivizumabe) não deve ser utilizado em crianças com histórico de reação anterior grave ao palivizumabe ou a qualquer de seus excipientes ou a outros anticorpos monoclonais humanizados

Este medicamento é contraindicado para uso por adultos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: reações alérgicas, incluindo muito raramente a anafilaxia e o choque anafilático, foram relatadas após a administração de palivizumabe. Fatalidades foram relatadas em alguns casos.

Medicamentos para o tratamento de reações de hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia e choque anafilático, devem estar disponíveis para uso imediato, acompanhando a administração de palivizumabe.

Se uma reação grave de hipersensibilidade ocorrer, a terapia com palivizumabe deve ser descontinuada. Assim como outros agentes administrados nesta população, se uma reação de hipersensibilidade moderada ocorrer, deve-se ter cautela na readministração de palivizumabe.

Como com qualquer injeção intramuscular, o palivizumabe deve ser administrado com cuidado a pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação. A tampa de borracha do frasco-ampola não possui borracha natural (látex) em sua composição.

O frasco-ampola de dose única de **SYNAGIS**® (palivizumabe) não contém conservantes.

Infecção aguda ou doença febril moderadas a graves podem ser motivos para atraso no uso do palivizumabe, a menos que, na opinião do médico, a suspensão do uso do palivizumabe implique risco maior. Uma doença febril leve, como infecção respiratória leve do trato superior, normalmente não é motivo para adiar a administração do palivizumabe.

Cuidados e advertências para populações especiais

Idosos: palivizumabe não é indicado para uso em idosos.

Gravidez: o palivizumabe não é indicado para uso adulto e não foram conduzidos estudos de reprodução animal. Também não se sabe se o palivizumabe pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas ou se pode comprometer a capacidade reprodutiva.

Categoria de risco C:
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade: não foram realizados estudos de carcinogênese, mutagênese e toxicidade reprodutiva.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos formais de interação medicamentosa por potencial de significância clínica, entretanto, não foram descritas interações até o momento. Em estudo fase III, as proporções de pacientes dos grupos placebo e palivizumabe que receberam vacinas infantis de rotina, vacina contra gripe (influenza), broncodilatadores ou corticosteroides foram semelhantes e não se observou aumento adicional de reações adversas entre os pacientes que receberam esses agentes em qualquer um dos dois grupos. Como o anticorpo monoclonal é específico para VSR, não se espera que o palivizumabe interfira com a resposta imunológica às vacinas, incluindo vacinas de vírus vivos.

Interações medicamento-exames laboratoriais: O palivizumabe pode interferir com testes imunológicos de diagnóstico de VSR, como alguns exames baseados na detecção de antígenos. Além disso, palivizumabe inibe a replicação viral em cultura celular e, portanto, também pode interferir nos testes de cultura viral. O palivizumabe não interfere em ensaios de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR). A interferência nestes ensaios poderia levar a um resultado falso-negativo em testes de diagnóstico de VSR. Portanto, os resultados de testes de diagnóstico, quando obtidos, devem ser utilizados em conjunto com achados clínicos para guiar decisões médicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8ºC). Não congelar. Manter na embalagem original.

Prazo de validade: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Características físicas e organolépticas

SYNAGIS® (palivizumabe) apresenta-se como uma solução límpida a levemente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A posologia recomendada de **SYNAGIS®** (palivizumabe) é 15 mg/kg de peso corporal, administrados uma vez por mês durante períodos de risco de VSR previstos na comunidade.

A primeira dose deve ser administrada antes do início do período de sazonalidade de VSR e as doses subsequentes devem ser administradas mensalmente durante este período.

Para evitar o risco de reinfecção, recomenda-se que crianças em tratamento com **SYNAGIS®** (palivizumabe) que apresentaram infecção por VSR continuem a receber doses mensais do palivizumabe durante toda a estação de VSR.
A eficácia de doses inferiores a 15 mg/kg de **SYNAGIS®** (palivizumabe) ou de doses administradas em intervalo inferior a um mês não foi estabelecida.

A maioria das experiências clínicas foi adquirida com a administração de 5 injeções durante o período de sazonalidade de VSR pois os benefícios em termos de proteção com mais de 5 doses não foram estabelecidos.

Para crianças submetidas a bypass cardíaco, recomenda-se que uma dose adicional de 15 mg/kg de peso corporal de **SYNAGIS®** (palivizumabe) seja administrada assim que o paciente estiver estável após a cirurgia, para assegurar níveis séricos adequados de palivizumabe. As doses subsequentes devem ser retomadas mensalmente até o final da temporada de VSR para crianças que continuam sob alto risco de doença por VSR.

Dose perdida
Se uma injeção for esquecida, outra injeção deve ser agendada o mais rápido possível.

O produto **SYNAGIS®** (palivizumabe) na forma farmacêutica solução injetável não deve ser misturado com o produto na forma farmacêutica pó liofilizado ou outros medicamentos ou diluentes.

Para prevenir transmissão de doenças infecciosas, devem ser utilizadas seringas e agulhas descartáveis. Não reutilizar seringas e agulhas.

Instruções para administração

SYNAGIS® (palivizumabe) deve ser administrado na posologia de 15 mg/kg, uma vez por mês durante períodos de risco de VSR previstos na comunidade, exclusivamente por via intramuscular (I.M.), de preferência na face ântero-lateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser utilizado rotineiramente como local de administração devido ao risco de dano ao nervo ciático.

A administração deve seguir técnica asséptica. A dose mensal deve ser igual a: peso do paciente (kg) x 15 mg/kg ÷ 100 mg/mL de palivizumabe. Os volumes superiores a 1,0 mL devem ser administrados em doses divididas.

Os frascos-ampola de 0,5 mL e 1,0 mL apresentam um excesso para permitir a retirada de 50 mg e 100 mg, respectivamente.

- **NÃO DILUIR ESTE MEDICAMENTO.**
- **NÃO AGITAR O FRASCO-AMPOLA.**
- Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. Não use frascos que apresentem partículas ou descoloração.
- Para administrar, remover o lacre do frasco-ampola e limpar a tampa de borracha com álcool a 70% ou equivalente. Inserir a agulha no frasco-ampola e retirar o volume apropriado da solução para a seringa.
- O palivizumabe não contém conservantes e deve ser administrado imediatamente após a retirada da solução.
- Frasco-ampola de uso único. Não perfure novamente o frasco-ampola após a retirada da droga. Desprezar as porções não utilizadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas relatadas nos estudos pediátricos de profilaxia foram similares nos grupos placebo e palivizumabe. A maioria das reações adversas foi passageira e com gravidade leve a moderada.

Os eventos adversos no mínimo possivelmente relacionados ao palivizumabe estão dispostos por sistema de frequência (muito comum: ≥ 1/10; comum ≥ 1/100 a < 1/10; incomum: ≥ 1/1000 a < 1/100; raro: ≥ 1/10000 a < 1/1000) em estudos conduzidos com pacientes prematuros com ou sem displasia broncopulmonar e em pacientes pediátricos com doença cardíaca congênita.

Em estudo realizado com prematuros e crianças com displasia broncopulmonar (Estudo Impact-RSV), não foram observadas diferenças importantes nas reações adversas por sistemas fisiológicos ou nos subgrupos de crianças categorizadas conforme gênero, idade, idade gestacional, país, raça/etnia ou na concentração sérica quartil de palivizumabe. Não foi observada diferença significante no perfil de segurança entre crianças que não apresentam infecção ativa por VSR e aquelas hospitalizadas pela infecção. A descontinuação permanente de palivizumabe devido às reações adversas foi rara (0,2%). Os óbitos foram equilibrados entre os grupos placebo e tratados com palivizumabe e não foram relacionados ao tratamento.

No estudo conduzido com crianças portadoras de cardiopatia congênita (Estudo CHD) não foram observadas diferenças importantes nas reações adversas por sistemas fisiológicos ou quando foram avaliadas nos subgrupos de crianças por categoria congênita (cianótica vs. acianótica). A incidência de eventos adversos graves foi significativamente inferior no grupo palivizumabe quando comparada ao grupo controle. Nenhum evento adverso grave foi relatado no grupo palivizumabe. As incidências de cirurgias cardíacas, classificadas como planejadas, ocorridas antes do planejado ou urgentes, foram equilibradas entre os grupos. Os óbitos associados a infecções por VSR ocorreram em 2 pacientes no grupo palivizumabe e 4 pacientes no grupo placebo e não foram relacionados ao tratamento.

Seguem abaixo as reações adversas relatadas nos estudos:

Reação muito comum (≥ 1/10): rash, pirexia.

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10): reação no local da injeção.

Estudos da formulação líquida

Dois estudos clínicos foram conduzidos para comparar, diretamente, as formulações em solução injetável e pó liofilizado. No primeiro estudo, 153 crianças receberam as duas formulações em sequências diferentes. No

segundo estudo, 211 e 202 crianças prematuras ou crianças com doença pulmonar crônica receberam, respectivamente, solução injetável ou pó liofilizado. Nos dois estudos adicionais, a formulação líquida foi utilizada como controle ativo (3918 pacientes pediátricos) para avaliar um anticorpo monoclonal investigacional para profilaxia de doença grave de VSR em crianças prematuras, com displasia broncopulmonar sintomática ou crianças portadoras de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa. A taxa geral e padrão dos eventos adversos, descontinuação da droga de estudo por eventos adversos, e o número de óbitos reportados nestes estudos clínicos foram consistentes com aqueles observados durante os programas de desenvolvimento clínico para a formulação liofilizada. Nenhum óbito foi considerado relacionado ao palivizumabe e nenhuma reação adversa nova foi identificada nestes estudos.

Estudo de dose prolongada

Nenhum evento adverso reportado foi considerado relacionado ao palivizumabe e nenhum óbito foi relatado neste estudo.

Imunogenicidade

No estudo Impact-RSV, a incidência de anticorpos antipalivizumabe seguida da quarta administração foi 1,1% no grupo placebo e 0,7% no grupo palivizumabe. Nos pacientes pediátricos que receberam palivizumabe em segundo período de sazonalidade, um dos 56 pacientes apresentou reatividade transitória, de baixo nível. Esta reatividade não foi associada com eventos adversos ou alterações nas concentrações séricas de palivizumabe. A imunogenicidade não foi avaliada no estudo CHD.

Os anticorpos contra palivizumabe também foram avaliados em quatro estudos adicionais em 4337 pacientes tratados com palivizumabe (crianças nascidas com 35 semanas de gestação ou menos, ou pacientes com idade igual ou inferior a 24 meses com displasia broncopulmonar ou portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa foram incluídos nestes estudos) e em 0% a 1,5% dos pacientes em diferentes tempos dos estudos. Não foram observadas associações entre a presença de anticorpos e eventos adversos. Portanto, a resposta anticorpo antidroga não parece ser de relevância clínica.

No estudo de dose prolongada, níveis baixos e transitórios de anticorpos antipalivizumabe foram observados em uma criança após a segunda dose de palivizumabe que caíram a níveis indetectáveis na quinta e sétima dose.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram relatadas na terapia com palivizumabe. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho indefinido, estimar sua frequência ou estabelecer uma relação com a exposição ao palivizumabe nem sempre é possível.

Sangue e distúrbios no sistema linfático: trombocitopenia.

Distúrbios no sistema imunológico: anafilaxia, choque anafilático (em alguns casos, foram relatadas fatalidades).

Distúrbios no sistema nervoso: convulsão.

Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos: urticária.

Em um grupo de quase 20.000 crianças, o esquema de tratamento com palivizumabe e os seus eventos adversos foram controlados por um registro de aderência por paciente, o programa REACH. Deste grupo, 1250 crianças registradas receberam 06 injeções, 183 crianças receberam 07 injeções e 27 crianças receberam 08 ou 09 injeções. Os eventos adversos observados em pacientes após a sexta ou maior dose deste registro, bem como os eventos observados pela farmacovigilância pós-comercialização, foram semelhantes em caráter e frequência àqueles após 5 doses iniciais.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, três crianças receberam uma superdosagem de mais de 15 mg/kg. As doses foram 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg e 22,27 mg/kg. Não foram identificadas consequências médicas nestes casos.

Na experiência pós-comercialização, superdoses com doses de até 85 mg/kg têm sido reportadas e, em alguns casos, reações adversas foram reportadas as quais não diferem daquelas observadas com doses de 15 mg/kg (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). No caso de superdosagem, é recomendado que o paciente seja monitorado para qualquer sinal ou sintoma de efeitos ou reações adversas e que o tratamento sintomático apropriado seja instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0286

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante – CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG - Biberach – Alemanha

Embalado por: AbbVie S.r.L. Campoverde di Aprilia – Itália

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SYN003

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/09/2023

SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578

MATERIAL RECICLÁVEL

SYNAGIS®
Palivizumabe

MODELO DE BULA INSTITUCIONAL

SYNAGIS®

palivizumabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

SYNAGIS®
palivizumabe

APRESENTAÇÕES
Solução injetável de: 100 mg/mL: solução injetável em frasco-ampola para dose única contendo 0,5 mL ou 1,0 mL de solução.

VIA INTRAMUSCULAR

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:
palivizumabe.....100 mg
Excipientes: histidina, glicina e água para injetáveis.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SYNAGIS® (palivizumabe) é destinado à prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em pacientes pediátricos com alto risco para doença por VSR. A segurança e eficácia foram estabelecidas em crianças prematuras (com menos de 35 semanas de idade gestacional), em crianças portadoras de displasia broncopulmonar sintomática e em portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa menores de 2 anos de idade.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo foi conduzido em 347 centros na América do Norte, União Europeia e 10 outros países em pacientes pediátricos com idade igual ou inferior a 24 meses com displasia pulmonar crônica e pacientes nascidos prematuramente (35 semanas de gestação ou menos) que apresentavam idade igual ou menor do que 6 meses no início do estudo. Pacientes com cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa foram excluídos da seleção e foram avaliados em um estudo separado. Neste estudo, os pacientes foram randomizados para receber 5 injeções mensais de palivizumabe na forma farmacêutica solução injetável, na dose de 15 mg/kg (n=3306) utilizada como controle ativo para um anticorpo monoclonal investigacional (n=3329). Os pacientes foram monitorados por 150 dias para segurança e eficácia. Noventa e oito por cento de todos os pacientes que receberam palivizumabe completaram o estudo e 97% recebeu todas as cinco injeções. O desfecho primário foi a incidência de hospitalização relacionada ao VSR. A hospitalização relacionada ao VSR ocorreu em 62 de 3306 (1,9%) dos pacientes no grupo palivizumabe. A taxa de hospitalização relacionada ao VSR nos pacientes diagnosticados com displasia pulmonar crônica foi de 28/723 (3,9%) e 34/2583 (1,3%) nos pacientes prematuros sem displasia pulmonar crônica (Carbonell-Estrany et al. 2010).

Outro estudo foi conduzido em 162 centros na América do Norte, União Europeia e 4 outros países em duas sazonalidades de VSR em pacientes com idade igual ou inferior a 24 meses com cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa. Neste estudo, os pacientes foram randomizados para receber 5 injeções mensais de palivizumabe na forma farmacêutica solução injetável, na dose de 15 mg/kg (n=612) utilizada como controle ativo para um anticorpo monoclonal investigacional (n=624). Os pacientes foram estratificados por lesão cardíaca (cianótico vs outros) e foram monitorados por 150 dias para segurança e eficácia. Noventa e sete por cento de todos os pacientes que receberam palivizumabe completaram o estudo e 95% recebeu todas as cinco injeções. O desfecho primário foi um resumo dos eventos adversos e eventos adversos graves, e o desfecho secundário foi a incidência de hospitalização relacionada ao VSR. A incidência de hospitalização relacionada ao VSR foi 16 de 612 (2,6%) no grupo palivizumabe (Feltes et al. 2011).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Carbonell-Estrany X *et al.* 2010

Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. Clinical Trials Pediatrics. 2010 Jan;125(1):e35-51. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2008-1036.

Feltes *et al.* 2011

Feltes, T., Sondheimer, H., Tulloh, R. et al. A Randomized Controlled Trial of Motavizumab Versus Palivizumab for the Prophylaxis of Serious Respiratory Syncytial Virus Disease in Children With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease. Pediatric Research 70, 186–191 (2011). DOI: https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318220a553.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição:

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, direcionado para um epítopo no sítio antigênico A da proteína de fusão do vírus sincicial respiratório (VSR). Este anticorpo monoclonal humanizado é composto de 95% de sequências de aminoácidos humanos e 5% de murinos. O palivizumabe é composto por duas cadeias pesadas e duas leves e apresenta um peso molecular de aproximadamente 148.000 Daltons.

Farmacologia clínica:

Mecanismo de ação: O palivizumabe apresenta atividade neutralizante e inibitória de fusão contra o VSR. Em experimentos laboratoriais, essas atividades inibem a replicação do VSR. Embora possam ser isoladas cepas resistentes de VSR em estudos laboratoriais, todos os isolados de VSR de um estudo clínico analisado foram neutralizados pelo palivizumabe. Concentrações séricas de aproximadamente 30 mcg/mL de palivizumabe reduziram, em média, 99% da replicação pulmonar do VSR em modelo de rato. Avaliou-se a atividade neutralizante in vivo do palivizumabe em um estudo randomizado e placebo-controlado realizado em 35 pacientes pediátricos com entubação traqueal devido à infecção por VSR. Nestes pacientes, o palivizumabe reduziu significativamente a quantidade de VSR no trato respiratório inferior, quando comparado com pacientes do grupo controle.

Farmacocinética: A farmacocinética e a segurança após administração de 15 mg/kg da solução injetável e da formulação em pó liofilizado foram comparadas em um estudo cruzado conduzido com 153 pacientes pediátricos com idade igual ou menor do que 6 meses e histórico de prematuridade (idade gestacional igual ou menor do que 35 semanas). Os resultados deste estudo demonstraram que a concentração sérica de palivizumabe foi similar entre a solução injetável e o pó liofilizado e foi demonstrada a bioequivalência entre as duas formulações.

Dados microbiológicos:

Atividade antiviral: A atividade antiviral do palivizumabe foi avaliada em ensaio de microneutralização no qual concentrações de anticorpo VSR foram incubadas, de forma crescente, anteriormente à adição de células humanas epiteliais HEp-2. Após 4 a 5 dias de incubação, o antígeno VSR foi quantificado em ensaio de imunoadsorção ligado à enzima (ELISA). A concentração de neutralização (50% da concentração efetiva [EC50]) é expressa como a concentração de anticorpo necessária para reduzir a detecção de antígeno VSR em 50% quando comparada com células infectadas por vírus não tratadas. O palivizumabe apresentou, respectivamente, valores médios de EC50 de 0,65 mcg/mL (média [desvio padrão] = 0,75 [0,53] mcg/mL; n=69, intervalo de 0,07 – 2,89 mcg/mL) e 0,28 mcg/mL (média [desvio padrão] = 0,35 [0,23] mcg/mL; n=35, intervalo de 0,03 – 0,88 mcg/mL) contra isolados clínicos VSR A e VSR B. A maioria de isolados clínicos de VSR testados (n=96) foi coletada de indivíduos nos Estados Unidos e o restante no Japão (n=1), Austrália (n=5) e Israel (n=2). Estes isolados apresentam o polimorfismo sequencial VSR F mais comumente encontrado em isolados clínicos em todo o mundo.

Resistência: O palivizumabe liga-se a uma região altamente conservada no domínio extracelular da proteína VSR F, referida como sítio antigênico II ou sítio antigênico A, a qual compreende os aminoácidos 262 a 275. Todos os mutantes de VSR que apresentam resistência ao palivizumabe demonstraram conter mudanças nos aminoácidos desta região da proteína F. Nenhuma variação sequencial polimórfica ou não polimórfica fora do sítio antigênico A na proteína VSR F tem demonstrado conferir resistência do VSR à neutralização por palivizumabe. Ao menos uma das substituições ligadas a resistência, N262D, K272E/Q ou S275F/L, foi identificada em 8 dos 126 isolados clínicos de VSR de pacientes nos quais houve falha na imunoprofilaxia, resultando em frequência de 6,3% de mutação associada à resistência. Uma revisão de achados clínicos não revelou uma associação entre mudanças na sequência do sítio antigênico A e gravidade da doença em crianças tratadas com palivizumabe que desenvolveram doença do trato respiratório inferior causada por VSR. A análise de 254 isolados clínicos de VSR coletados de indivíduos que nunca haviam recebido imunoprofilaxia revelou 2 substituições associadas a resistência ao palivizumabe (1 com N262D e 1 em S275F), resultando na frequência de 0,79% de mutação associada à resistência.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SYNAGIS® (palivizumabe) não deve ser utilizado em crianças com histórico de reação anterior grave ao palivizumabe ou a qualquer de seus excipientes ou a outros anticorpos monoclonais humanizados

Este medicamento é contraindicado para uso por adultos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais: reações alérgicas, incluindo muito raramente a anafilaxia e o choque anafilático, foram relatadas após a administração de palivizumabe. Fatalidades foram relatadas em alguns casos.

Medicamentos para o tratamento de reações de hipersensibilidade grave, incluindo anafilaxia e choque anafilático, devem estar disponíveis para uso imediato, acompanhando a administração de palivizumabe.

Se uma reação grave de hipersensibilidade ocorrer, a terapia com palivizumabe deve ser descontinuada. Assim como outros agentes administrados nesta população, se uma reação de hipersensibilidade moderada ocorrer, deve-se ter cautela na readministração de palivizumabe.

Como com qualquer injeção intramuscular, o palivizumabe deve ser administrado com cuidado a pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação. A tampa de borracha do frasco-ampola não possui borracha natural (látex) em sua composição.

O frasco-ampola de dose única de **SYNAGIS**® (palivizumabe) não contém conservantes.

Infecção aguda ou doença febril moderadas a graves podem ser motivos para atraso no uso do palivizumabe, a menos que, na opinião do médico, a suspensão do uso do palivizumabe implique risco maior. Uma doença febril leve, como infecção respiratória leve do trato superior, normalmente não é motivo para adiar a administração do palivizumabe.

Cuidados e advertências para populações especiais

Idosos: palivizumabe não é indicado para uso em idosos.

Gravidez: o palivizumabe não é indicado para uso adulto e não foram conduzidos estudos de reprodução animal. Também não se sabe se o palivizumabe pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas ou se pode comprometer a capacidade reprodutiva.

Categoria de risco C:
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Carcinogênese, mutagênese e fertilidade: não foram realizados estudos de carcinogênese, mutagênese e toxicidade reprodutiva.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos formais de interação medicamentosa por potencial de significância clínica, entretanto, não foram descritas interações até o momento. Em estudo fase III, as proporções de pacientes dos grupos placebo e palivizumabe que receberam vacinas infantis de rotina, vacina contra gripe (influenza), broncodilatadores ou corticosteroides foram semelhantes e não se observou aumento adicional de reações adversas entre os pacientes que receberam esses agentes em qualquer um dos dois grupos. Como o anticorpo monoclonal é específico para VSR, não se espera que o palivizumabe interfira com a resposta imunológica às vacinas, incluindo vacinas de vírus vivos.

Interações medicamento-exames laboratoriais: O palivizumabe pode interferir com testes imunológicos de diagnóstico de VSR, como alguns exames baseados na detecção de antígenos. Além disso, palivizumabe inibe a replicação viral em cultura celular e, portanto, também pode interferir nos testes de cultura viral. O palivizumabe não interfere em ensaios de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR). A interferência nestes ensaios poderia levar a um resultado falso-negativo em testes de diagnóstico de VSR. Portanto, os resultados de testes de diagnóstico, quando obtidos, devem ser utilizados em conjunto com achados clínicos para guiar decisões médicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8ºC). Não congelar. Manter na embalagem original.

Prazo de validade: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Características físicas e organolépticas

SYNAGIS® (palivizumabe) apresenta-se como uma solução límpida a levemente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A posologia recomendada de **SYNAGIS®** (palivizumabe) é 15 mg/kg de peso corporal, administrados uma vez por mês durante períodos de risco de VSR previstos na comunidade.

A primeira dose deve ser administrada antes do início do período de sazonalidade de VSR e as doses subsequentes devem ser administradas mensalmente durante este período.

Para evitar o risco de reinfecção, recomenda-se que crianças em tratamento com **SYNAGIS®** (palivizumabe) que apresentaram infecção por VSR continuem a receber doses mensais do palivizumabe durante toda a estação de VSR.

A eficácia de doses inferiores a 15 mg/kg de **SYNAGIS®** (palivizumabe) ou de doses administradas em intervalo inferior a um mês não foi estabelecida.

A maioria das experiências clínicas foi adquirida com a administração de 5 injeções durante o período de sazonalidade de VSR pois os benefícios em termos de proteção com mais de 5 doses não foram estabelecidos.

Para crianças submetidas a bypass cardíaco, recomenda-se que uma dose adicional de 15 mg/kg de peso corporal de **SYNAGIS®** (palivizumabe) seja administrada assim que o paciente estiver estável após a cirurgia, para assegurar níveis séricos adequados de palivizumabe. As doses subsequentes devem ser retomadas mensalmente até o final da temporada de VSR para crianças que continuam sob alto risco de doença por VSR.

Dose perdida

Se uma injeção for esquecida, outra injeção deve ser agendada o mais rápido possível.

O produto **SYNAGIS®** (palivizumabe) na forma farmacêutica solução injetável não deve ser misturado com o produto na forma farmacêutica pó liofilizado ou outros medicamentos ou diluentes.

Para prevenir transmissão de doenças infecciosas, devem ser utilizadas seringas e agulhas descartáveis. Não reutilizar seringas e agulhas.

Instruções para administração

SYNAGIS® (palivizumabe) deve ser administrado na posologia de 15 mg/kg, uma vez por mês durante períodos de risco de VSR previstos na comunidade, exclusivamente por via intramuscular (I.M.), de preferência na face ântero-lateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser utilizado rotineiramente como local de administração devido ao risco de dano ao nervo ciático.

A administração deve seguir técnica asséptica. A dose mensal deve ser igual a: peso do paciente (kg) x 15 mg/kg ÷ 100 mg/mL de palivizumabe. Os volumes superiores a 1,0 mL devem ser administrados em doses divididas.

Os frascos-ampola de 0,5 mL e 1,0 mL apresentam um excesso para permitir a retirada de 50 mg e 100 mg, respectivamente.

- **NÃO DILUIR ESTE MEDICAMENTO.**
- **NÃO AGITAR O FRASCO-AMPOLA.**
- Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. Não use frascos que apresentem partículas ou descoloração.
- Para administrar, remover o lacre do frasco-ampola e limpar a tampa de borracha com álcool a 70% ou equivalente. Inserir a agulha no frasco-ampola e retirar o volume apropriado da solução para a seringa.
- O palivizumabe não contém conservantes e deve ser administrado imediatamente após a retirada da solução.
- Frasco-ampola de uso único. Não perfure novamente o frasco-ampola após a retirada da droga. Desprezar as porções não utilizadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas relatadas nos estudos pediátricos de profilaxia foram similares nos grupos placebo e palivizumabe. A maioria das reações adversas foi passageira e com gravidade leve a moderada.

Os eventos adversos no mínimo possivelmente relacionados ao palivizumabe estão dispostos por sistema de frequência (muito comum: ≥ 1/10; comum ≥ 1/100 a < 1/10; incomum: ≥ 1/1000 a < 1/100; raro: ≥ 1/10000 a < 1/1000) em estudos conduzidos com pacientes prematuros com ou sem displasia broncopulmonar e em pacientes pediátricos com doença cardíaca congênita.

Em estudo realizado com prematuros e crianças com displasia broncopulmonar (Estudo Impact-RSV), não foram observadas diferenças importantes nas reações adversas por sistemas fisiológicos ou nos subgrupos de crianças categorizadas conforme gênero, idade, idade gestacional, país, raça/etnia ou na concentração sérica quartil de palivizumabe. Não foi observada diferença significante no perfil de segurança entre crianças que não apresentam infecção ativa por VSR e aquelas hospitalizadas pela infecção. A descontinuação permanente de palivizumabe devido às reações adversas foi rara (0,2%). Os óbitos foram equilibrados entre os grupos placebo e tratados com palivizumabe e não foram relacionados ao tratamento.

No estudo conduzido com crianças portadoras de cardiopatia congênita (Estudo CHD) não foram observadas diferenças importantes nas reações adversas por sistemas fisiológicos ou quando foram avaliadas nos subgrupos de crianças por categoria congênita (cianótica vs. acianótica). A incidência de eventos adversos graves foi significativamente inferior no grupo palivizumabe quando comparada ao grupo controle. Nenhum evento adverso grave foi relatado no grupo palivizumabe. As incidências de cirurgias cardíacas, classificadas como planejadas, ocorridas antes do planejado ou urgentes, foram equilibradas entre os grupos. Os óbitos associados a infecções por VSR ocorreram em 2 pacientes no grupo palivizumabe e 4 pacientes no grupo placebo e não foram relacionados ao tratamento.

Seguem abaixo as reações adversas relatadas nos estudos:

Reação muito comum (≥ 1/10): rash, pirexia.

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10): reação no local da injeção.

Estudos da formulação líquida

Dois estudos clínicos foram conduzidos para comparar, diretamente, as formulações em solução injetável e pó liofilizado. No primeiro estudo, 153 crianças receberam as duas formulações em sequências diferentes. No segundo estudo, 211 e 202 crianças prematuras ou crianças com doença pulmonar crônica receberam, respectivamente, solução injetável ou pó liofilizado. Nos dois estudos adicionais, a formulação líquida foi utilizada como controle ativo (3918 pacientes pediátricos) para avaliar um anticorpo monoclonal investigacional para profilaxia de doença grave de VSR em crianças prematuras, com displasia broncopulmonar sintomática ou crianças portadoras de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa. A taxa geral e padrão dos eventos adversos, descontinuação da droga de estudo por eventos adversos, e o número de óbitos reportados nestes estudos clínicos foram consistentes com aqueles observados durante os programas de desenvolvimento clínico para a formulação liofilizada. Nenhum óbito foi considerado relacionado ao palivizumabe e nenhuma reação adversa nova foi identificada nestes estudos.

Estudo de dose prolongada

Nenhum evento adverso reportado foi considerado relacionado ao palivizumabe e nenhum óbito foi relatado neste estudo.

Imunogenicidade

No estudo Impact-RSV, a incidência de anticorpos antipalivizumabe seguida da quarta administração foi 1,1% no grupo placebo e 0,7% no grupo palivizumabe. Nos pacientes pediátricos que receberam palivizumabe em segundo período de sazonalidade, um dos 56 pacientes apresentou reatividade transitória, de baixo nível. Esta reatividade não foi associada com eventos adversos ou alterações nas concentrações séricas de palivizumabe. A imunogenicidade não foi avaliada no estudo CHD.

Os anticorpos contra palivizumabe também foram avaliados em quatro estudos adicionais em 4337 pacientes tratados com palivizumabe (crianças nascidas com 35 semanas de gestação ou menos, ou pacientes com idade igual ou inferior a 24 meses com displasia broncopulmonar ou portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa foram incluídos nestes estudos) e em 0% a 1,5% dos pacientes em diferentes tempos dos estudos. Não foram observadas associações entre a presença de anticorpos e eventos adversos. Portanto, a resposta anticorpo antidroga não parece ser de relevância clínica.

No estudo de dose prolongada, níveis baixos e transitórios de anticorpos antipalivizumabe foram observados em uma criança após a segunda dose de palivizumabe que caíram a níveis indetectáveis na quinta e sétima dose.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas a seguir foram relatadas na terapia com palivizumabe. Uma vez que estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho indefinido, estimar sua frequência ou estabelecer uma relação com a exposição ao palivizumabe nem sempre é possível.

Sangue e distúrbios no sistema linfático: trombocitopenia.

Distúrbios no sistema imunológico: anafilaxia, choque anafilático (em alguns casos, foram relatadas fatalidades).

Distúrbios no sistema nervoso: convulsão.

Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos: urticária.

Em um grupo de quase 20.000 crianças, o esquema de tratamento com palivizumabe e os seus eventos adversos foram controlados por um registro de aderência por paciente, o programa REACH. Deste grupo, 1250 crianças registradas receberam 06 injeções, 183 crianças receberam 07 injeções e 27 crianças receberam 08 ou 09 injeções. Os eventos adversos observados em pacientes após a sexta ou maior dose deste registro, bem como os eventos observados pela farmacovigilância pós-comercialização, foram semelhantes em caráter e frequência àqueles após 5 doses iniciais.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos clínicos, três crianças receberam uma superdosagem de mais de 15 mg/kg. As doses foram 20,25 mg/kg, 21,1 mg/kg e 22,27 mg/kg. Não foram identificadas consequências médicas nestes casos.

Na experiência pós-comercialização, superdoses com doses de até 85 mg/kg têm sido reportadas e, em alguns casos, reações adversas foram reportadas as quais não diferem daquelas observadas com doses de 15 mg/kg

(vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). No caso de superdosagem, é recomendado que o paciente seja monitorado para qualquer sinal ou sintoma de efeitos ou reações adversas e que o tratamento sintomático apropriado seja instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0286
Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante – CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG - Biberach – Alemanha
Embalado por: AbbVie S.r.L. Campoverde di Aprilia – Itália
Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

SYN003

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/09/2023

SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578

MATERIAL RECICLÁVEL

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
05/08/2022	3065855/21-6	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2021	1005695/21-5	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	03/05/2021	Bula Inicial	VP/VPS	100 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 0,5 ML 100 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1,0 ML
01/08/2022	4486807227	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2022	4486807227	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2022	Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 0,5 ML 100 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1,0 ML
19/10/2022	4841329226	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2022	4841329226	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2022	Posologia Reações Adversas	VP/VPS	100 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 0,5 ML 100 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1,0 ML
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Referências Bibliográficas Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	100 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 0,5 ML 100 MG/ML SOL INJ CT FA VD INC X 1,0 ML