

SYNAGIS[®]
(palivizumabe)

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA
PÓ LIÓFILO INJETÁVEL
- 50 MG/ML
- 100 MG/ML

SYNAGIS®
palivizumabe

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Pó liófilo injetável de:

- 50 mg em embalagem com 01 frasco-ampola para dose única contendo palivizumabe na forma de pó liofilizado estéril para reconstituição e 1 ampola diluente com 1,0 mL de água para injetáveis.
- 100 mg em embalagem com 01 frasco-ampola para dose única contendo palivizumabe na forma de pó liofilizado estéril e 1 ampola diluente com 1,0 mL de água para injetáveis.

VIA INTRAMUSCULAR

USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

SYNAGIS® (palivizumabe) 50 mg:

Cada 0,5 mL da solução reconstituída com 0,6 mL de água para injetáveis contém:

palivizumabe.....50 mg

Excipientes: histidina, glicina e 5,6% de manitol.

SYNAGIS® (palivizumabe) 100 mg:

Cada 01 mL da solução reconstituída com 1,0mL de água para injetáveis contém:

palivizumabe.....100 mg

Excipientes: histidina, glicina e 5,6% de manitol.

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

- **Eficácia:** Um estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, realizado em 139 centros nos Estados Unidos, Canadá e Reino Unido avaliou 1.502 crianças prematuras e portadores de displasia broncopulmonar, com risco para doença respiratória por VSR (1.002 no grupo palivizumabe; 500 no grupo placebo). A dose do palivizumabe no grupo que recebeu a profilaxia foi de 15 mg/kg, uma vez ao mês, durante a sazonalidade do VSR. A redução geral das taxas de hospitalização relacionada ao VSR foi de 55% ($p < 0,001$). Nos displásicos, esta redução foi de 38% e nos prematuros, 78%. Houve ainda uma redução de 42% nos dias de internação hospitalar, de 40% nos dias com suplementação de oxigênio e de 38% das crianças com score de gravidade >3 .¹

Um outro estudo duplo-cego, randomizado, placebo-controlado, realizado em 76 centros nos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, França, Alemanha, Suécia e Polônia avaliou 1.287 crianças portadoras de cardiopatia congênita com menos de 24 meses de idade. Nestes pacientes, a profilaxia reduziu o risco de hospitalização em decorrência de infecção por VSR em 45%, o número de dias de internação em 56% e o número de dias com uso de oxigênio suplementar em 73%.²

- **Segurança:** Um estudo de Coorte retrospectivo pós-marketing, observacional, não-intervencional foi conduzido em pacientes com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica significativa (DCCRH) em 32 centros de 10 países europeus (Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Noruega, Polônia, Eslovênia, Espanha e Reino Unido).

Crianças com DCCRH menores de 24 meses de idade no momento da primeira dose de SYNAGIS® (palivizumabe) ($n=1009$) foram comparadas com um grupo de Coorte de crianças selecionadas também com diagnóstico de DCCRH, mas que não receberam SYNAGIS® (palivizumabe) durante os primeiros 24 meses de vida ($n=1009$) para analisar a ocorrência de eventos adversos primários (EAP) em um período observacional de 8 (oito) meses. As crianças foram agrupadas por idade, tipo de doença cardíaca e cirurgia cardíaca corretiva prévia. EAP foram definidos como eventos adversos sérios de infecção, arritmias e morte.

EAP por infecção durante esses 8 meses de revisão foram relatados em menor número em crianças que receberam profilaxia (27,8% [281/ 1009]) se comparado com as crianças sem profilaxia (32,6% [329/ 1009]) com resultado estatisticamente significativo ($p=0.023$). A incidência de arritmias por EAPs foi de 4,1% (41/ 1009) no grupo que recebeu profilaxia vs 3,9% (39/ 1009) no grupo que não recebeu profilaxia ($p> 0.100$). A incidência de morte por EAP foi numericamente menor nos pacientes que receberam profilaxia (0,9% [9/ 1009]) comparado com as crianças que não receberam profilaxia (1% [10/ 1009]).

Os resultados desse estudo não indicaram aumento no risco de infecções graves, arritmias graves ou mortes em crianças com DCCRH associado com o uso de SYNAGIS® (palivizumabe) comparado com o grupo que não recebeu a medicação.³

Referências Bibliográficas:

1. The IMpact Study Group. Pediatrics 1998; 102: 531-537
2. Feltes et al. J Pediatrics, 2003; 143: 532-540
3. “Retrospective Palivizumab Study in Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease”. (M03-681)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição:

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, direcionado para um epítipo 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: Nos estudos em voluntários adultos, o palivizumabe apresentou perfil farmacocinético semelhante ao de um anticorpo IgG1 humano em relação ao volume de distribuição (média de 57 mL/kg) e à meia-vida (média de 18 dias). Nos estudos em crianças, a meia-vida média do palivizumabe foi de 20 dias e doses intramusculares mensais de 15 mg/kg alcançaram concentrações séricas de vale médias de 30 dias de aproximadamente 40 mcg/mL após a primeira administração, aproximadamente 60 mcg/mL após a segunda e cerca de 70 mcg/mL após a terceira e quarta administrações.

Em pacientes pediátricos que receberam palivizumabe num período de sazonalidade, a concentração sérica média após a primeira e quarta injeção foram aproximadamente 60 e 90 mcg/mL, respectivamente.

Pacientes pediátricos com idade menor ou igual a 24 meses com cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa receberam palivizumabe e foram submetidos a cirurgia aberta de bypass cardiopulmonar. A concentração sérica média de

palivizumabe foi de aproximadamente 100 mcg/mL antes do bypass e diminuiu para aproximadamente 40 mcg/mL após o bypass.

Um estudo clínico aberto de fase II prospectivo, avaliou a farmacocinética, segurança e imunogenicidade após a administração de 7 doses de palivizumabe indicando que os níveis médios adequados de palivizumabe foram alcançados em todas as 18 crianças do estudo.

- **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 de isolados clínicos de VSR de pacientes nos quais houve falha na imunoprofilaxia, resultado 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. As doses devem ser administradas até seis horas após a reconstituição.

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 diagnósticos de VSR. Portanto, os resultados de testes de diagnósticos, quando obtidos, devem ser utilizados em conjunto com achados clínicos para guiar decisões médicas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração, entre 2 a 8°C. 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 preparo, este medicamento pode ser utilizado por até 6 horas.

Características físicas e organolépticas

SYNAGIS® (palivizumabe) apresenta-se como um pó liofilizado branco a esbranquiçado. A solução reconstituída de SYNAGIS® (palivizumabe) é 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

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 mL devem ser administrados em doses divididas.

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.

SYNAGIS® (palivizumabe) reconstituído deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular (I.M.).

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 doses acima de 5 doses não foi estabelecido.

SYNAGIS® (palivizumabe) não deve ser misturado a outros medicamentos ou diluentes. Utilizar somente a ampola de diluente que acompanha o produto ou água para injetáveis.

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

Preparação para administração

SYNAGIS® (palivizumabe), quando reconstituído seguindo as instruções descritas abaixo, possui um excesso para permitir a retirada adequada de palivizumabe.

SYNAGIS® (palivizumabe) 50 mg:

1. Para reconstituir: remover o lacre do frasco-ampola e limpar a tampa de borracha com álcool a 70% ou equivalente.
2. Adicionar lentamente, 0,6 mL de água para injetáveis ao frasco-ampola. **Atenção:** A ampola de água para injetáveis que acompanha o produto contém 1,0 mL. Adicionar somente a quantidade indicada. Homogeneizar a solução lentamente, para evitar formação de espuma, com movimentos rotatórios por 30 segundos. **Não agitar o frasco-ampola.**

3. Deixar o palivizumabe reconstituído em repouso, em temperatura ambiente, por no mínimo 20 minutos, até que a solução fique límpida. A solução reconstituída deve ser límpida a levemente opalescente.
4. O palivizumabe reconstituído não contém conservantes e deve ser administrado até 6 horas após a reconstituição.
5. Frasco-ampola de uso único. Desprezar as porções não utilizadas.

SYNAGIS® (palivizumabe) 100 mg:

1. Para reconstituir: remover o lacre do frasco-ampola e limpar a tampa de borracha com álcool a 70% ou equivalente.
2. Adicionar lentamente 1,0 mL de água para injetáveis ao frasco-ampola. Homogeneizar a solução lentamente para evitar formação de espuma, com movimentos rotatórios por 30 segundos. **Não agitar o frasco-ampola.**
3. Deixar o palivizumabe reconstituído em repouso, em temperatura ambiente, por no mínimo 20 minutos, até que a solução fique límpida. A solução reconstituída deve ser límpida a levemente opalescente.
4. O palivizumabe reconstituído não contém conservantes e deve ser administrado até 6 horas após a reconstituição.
5. Frasco-ampola de uso único. Desprezar as porções não utilizadas.

Quando reconstituída conforme recomendado, a solução contém 100 mg/mL de palivizumabe.

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.

No hemisfério sul, o período de sazonalidade de VSR normalmente começa em maio e dura até setembro, mas a atividade do VSR pode começar antes ou persistir mais tempo em uma comunidade. 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.

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 branda a moderada.

Os eventos adversos no mínimo possivelmente relacionados ao palivizumabe estão dispostos por sistema de frequência (muito comum: $\geq 1/10$; comum $\geq 1/100$ a $< 1/10$; incomum: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10000$ 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 significativa 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 portadores 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 ($\geq 1/10$): rash, pirexia.

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

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 relatou 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 menor, ou pacientes com idade igual ou inferior a 24 meses com displasia broncopulmonar ou portadoras de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa foram incluídas 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 horário do tratamento com palivizumabe e os seus eventos adversos foram controlados por um registro de complacência 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 ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em um estudo clínico, 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 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: 1.9860.0001

Farm. Resp.: Carlos E. A. Thomazini
CRF-SP nº 24762

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

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

Importado por: AbbVie Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C – São Paulo - SP
CNPJ: 15.800.545/0001-50



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br





VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/01/2015.

BU 09

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/01/2015	-	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/01/2015	-	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/01/2015	BULA PARA O PACIENTE: - O que devo saber antes de usar este medicamento? BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE: - Advertências e Precauções	VP/VPS	Pó liófilo injetável 100 mg/ml e 50 mg/ml
31/10/2014	0979994/14-0-	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2014	0979994/14-0	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12)	31/10/2014	BULA PARA O PACIENTE: - Dizeres Legais BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE: - Dizeres Legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável 100 mg/ml e 50 mg/ml
22/08/2014	0697108/14-3	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2014	0697108/14-3	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12)	22/08/2014	BULA PARA O PACIENTE: - Dizeres Legais BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE: - Dizeres Legais	VP/VPS	Pó liófilo injetável 100 mg/ml e 50 mg/ml

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/01/2014	0038633/14-2	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2014	0038633/14-2	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2014	BULA PARA O PACIENTE: - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE: - Superdose	VP/VPS	Pó liófilo injetável 100 mg/ml
20/05/2013	0400004/13-8	PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/05/2013	0345834/13-2	PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula	14/05/2013	BULA PARA O PACIENTE: - Quais os males que este medicamento pode me causar? BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE: - Reações Adversas	VP/VPS	Pó liófilo injetável 100 mg/ml



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/05/2013	0341187/13-7	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/05/2013	0341187/13-7	PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/05/2013	-	VP/VPS	Pó liófilo injetável 100 mg/ml

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com