

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synagis 50 mg/0,5 ml solução injetável
Synagis 100 mg/1 ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução de Synagis contém 100 mg de palivizumab*.

Cada frasco para injetáveis de 0,5 ml contém 50 mg de palivizumab.
Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 100 mg de palivizumab.

* Palivizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado produzido por tecnologia de ADN em células hospedeiras no mieloma do ratinho.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

A solução é límpida ou ligeiramente opalescente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Synagis é indicado na prevenção de infeções graves do trato respiratório inferior requerendo hospitalização, causadas pelo vírus sincicial respiratório (RSV), em crianças com risco elevado de doença por RSV:

- Crianças que nasceram com 35 semanas de gestação ou menos e com menos de 6 meses de idade no início da época do RSV.
- Crianças com menos de 2 anos de idade e requerendo tratamento da displasia broncopulmonar nos últimos 6 meses.
- Crianças com menos de 2 anos de idade e com doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de palivizumab é de 15 mg/kg de peso corporal, administrados mensalmente durante os períodos em que se prevê o risco de RSV na comunidade.

O volume (expresso em ml) de //palivizumab// a ser administrado em intervalos de um mês = [peso da criança em kg] multiplicado por 0,15.

Sempre que possível, a primeira dose deve ser administrada antes do início da época do RSV. As doses subsequentes devem ser administradas mensalmente, durante a época do RSV. Não foi estabelecida a eficácia de palivizumab em doses diferentes de 15 mg/kg ou em posologias que não sejam mensais na época do RSV.

A maioria da experiência, incluindo os ensaios clínicos principais de fase III com palivizumab, foi adquirida com 5 injeções durante uma época (ver secção 5.1). Os dados, apesar de limitados, estão também disponíveis em relação a mais de 5 doses (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

Para diminuir o risco de um novo internamento recomenda-se que as crianças internadas com RSV, que estejam tratadas com palivizumab, continuem a receber doses mensais de palivizumab durante a época do RSV.

Em crianças submetidas a *bypass* cardíaco recomenda-se a administração de uma injeção de 15 mg/kg de peso corporal de palivizumab logo que se verifique estabilização após a cirurgia, para garantir níveis séricos adequados de palivizumab. As doses subsequentes devem ser recomçadas mensalmente até ao fim da época do RSV nas crianças que continuam em risco elevado de doença pelo RSV (ver secção 5.2).

Modo de administração

Palivizumab é administrado por via intramuscular, de preferência na zona anterolateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser usado por rotina como local de injeção, devido ao risco de lesão no nervo ciático. A injeção deve ser administrada usando as técnicas padrão de assépsia.

Volumes superiores a 1 ml devem ser administrados em doses repartidas.

Synagis solução injetável é uma formulação pronta a utilizar. Para instruções acerca de requisitos especiais de manuseamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou a outros anticorpos monoclonais humanizados.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Após a administração de palivizumab foram descritas reações alérgicas incluindo casos muito raros de anafilaxia e choque anafilático. Nalguns casos foram notificadas mortes (ver secção 4.8).

Após a administração de palivizumab deverão estar disponíveis, para uso imediato, medicamentos para o tratamento de reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e choque anafilático.

A presença de uma infeção aguda, moderada a grave, ou doença febril pode justificar o adiamento da utilização de palivizumab, a não ser que o médico assistente considere que a não utilização de palivizumab constitua um risco superior. Uma doença febril ligeira, como por exemplo infeção ligeira do trato respiratório superior, não é geralmente motivo para adiar a administração de palivizumab.

Palivizumab deve ser administrado com precaução em doentes com trombocitopenia ou qualquer problema de coagulação.

A eficácia de palivizumab quando administrado em doentes num segundo curso de tratamento numa época seguinte do RSV não foi formalmente investigada num estudo efetuado com esse objetivo. O possível risco de aumento da infeção pelo RSV na época seguinte àquela em que os doentes foram tratados com palivizumab não foi conclusivamente excluído nos estudos efetuados com este objetivo específico.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos formais de interação com outros medicamentos. No estudo de Fase III IMPact-RSV em crianças prematuras e com displasia broncopulmonar, a proporção de doentes nos grupos tratados com placebo e palivizumab que receberam as vacinas de rotina, vacina da gripe, broncodilatadores ou corticosteroides foi semelhante e não se observou aumento nas reações adversas entre os doentes tratados com estes medicamentos.

Considerando que o anticorpo monoclonal é específico para o RSV, não se espera que palivizumab interfira com a resposta imunitária às vacinas.

Palivizumab pode interferir com os testes de diagnóstico do RSV de base imunológica, tais como alguns ensaios baseados na detecção do antígeno. Além disso, palivizumab inibe a replicação viral em cultura de células e, portanto, pode também interferir com os ensaios de cultura viral. Palivizumab não interfere com os ensaios baseados na reação de cadeia da polimerase de transcriptase reversa. A interferência nos ensaios pode conduzir a resultados falso-negativos nos testes de diagnóstico do RSV. Por conseguinte, os resultados dos testes de diagnóstico, quando obtidos, devem ser interpretados em conjunto com os resultados clínicos, de forma a orientar as decisões médicas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não relevante. Synagis não é indicado para uso em adultos. Não estão disponíveis dados relativos à fertilidade, gravidez e aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais graves que ocorrem com palivizumab são anafilaxia e outras reações de hipersensibilidade aguda. As reações adversas frequentes que ocorrem com palivizumab são febre, erupção cutânea e reação no local da injeção.

Tabela de reações adversas

As reações adversas, quer clínicas quer laboratoriais, são descritas por classes de sistemas de órgãos e frequência (muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) em estudos efetuados em crianças prematuras e com displasia broncopulmonar e em crianças com doença cardíaca congénita.

As reações adversas identificadas através da vigilância pós-comercialização foram notificadas de forma voluntária numa população de dimensão variável; nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição a palivizumab. A frequência destas “RAMs” tal como apresentada no quadro em baixo foi estimada usando os dados de segurança de dois estudos clínicos de registo. A incidência destas reações nestes estudos não demonstrou diferenças entre os grupos placebo e palivizumab e as reações não foram relacionadas com o fármaco.

Efeitos indesejáveis nos estudos clínicos* e nas notificações pós-comercialização em crianças		
Classe de sistema de órgão MedDRA	Frequência	RAM
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Trombocitopenia [#]
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida	Anafilaxia, choque anafilático (nalguns casos foram notificadas mortes.) [#]
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Convulsões [#]
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Apneia [#]
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea
	Pouco frequentes	Urticária [#]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Febre
	Frequentes	Reação no local da injeção

* Para a descrição completa do estudo, ver secção 5.1 Estudos clínicos

RAMs identificadas a partir da vigilância pós-comercialização

Descrição das reações adversas selecionadas

Experiência pós-comercialização

Na pós-comercialização, foram avaliadas as reações adversas espontâneas e graves, notificadas durante o tratamento com palivizumab entre 1998 e 2002 e que abrangeram quatro épocas do RSV. Foram recebidas 1291 notificações graves nas quais palivizumab tinha sido administrado como indicado e em que a duração do tratamento ocorreu durante uma época. O início das reações adversas ocorreu após a sexta dose ou superior em apenas 22 destes casos (15 após a sexta dose, 6 após a sétima dose e 1 após a oitava dose). Estas reações adversas são de tipo semelhante às observadas após as cinco doses iniciais.

O esquema de tratamento com palivizumab e as reações adversas foram monitorizados num grupo de quase 20.000 crianças seguidas através de um registo da adesão dos doentes ao tratamento entre 1998 e 2000. Neste grupo, 1250 das crianças registadas receberam 6 injeções, 183 crianças receberam 7 injeções e 27 crianças receberam 8 ou 9 injeções. As reações adversas observadas nos doentes após uma sexta dose ou superior foram semelhantes em tipo e frequência às observadas após as 5 doses iniciais.

Num pequeno ensaio prospetivo aberto com 14 indivíduos, que receberam 6 doses, os acontecimentos adversos notificados foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de palivizumab.

Num estudo de base de dados, observacional, pós-comercialização, foi observado um pequeno aumento na frequência de asma entre as crianças prematuras que receberam palivizumab; no entanto, a relação causal é incerta.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

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

Na experiência pós-comercialização foram descritas sobredosagens com doses até 85 mg/kg e, em alguns casos, foram notificadas reações adversas que não diferiram das reações observadas com a dose de 15 mg/kg (ver secção 4.8). Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado para quaisquer sinais ou sintomas de reações ou efeitos adversos e que seja instituído imediatamente tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas e imunoglobulinas, anticorpos monoclonais antivíricos; Código ATC: J06BD01.

Palivizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG_{1K} dirigido para um epítipo no local antigénico A da proteína de fusão do vírus respiratório sincicial (RSV). Este anticorpo monoclonal humanizado é composto por sequências de anticorpos humanos (95%) e murinos (5%). Possui uma potente atividade neutralizante e inibitória de fusão contra as estirpes de ambos os subtipos A e B do RSV.

Concentrações séricas de palivizumab de aproximadamente 30 µg/ml provocaram uma diminuição de 99% na replicação pulmonar do RSV, no modelo de rato “cotton”.

Estudos *in vitro* da atividade antivírica

A atividade antivírica de palivizumab foi avaliada num ensaio de microneutralização em que concentrações crescentes de anticorpo foram incubadas com RSV antes da adição de células epiteliais humanas HEp-2. Após incubação durante 4-5 dias, o antígeno de RSV foi medido num ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). O título de neutralização (concentração efetiva 50% [CE₅₀]) é expresso como a concentração de anticorpo necessária para reduzir a deteção do antígeno de RSV em 50%, comparado com as células infetadas pelo vírus e não tratadas. Palivizumab apresentou valores medianos de CE₅₀ de 0,65 µg/ml (média [desvio padrão] = 0,75 [0,53] µg/ml; n=69, intervalo 0,07-2,89 µg/ml) e 0,28 µg/ml (média [desvio padrão] = 0,35 [0,23] µg/ml; n=35, intervalo 0,03-0,88 µg/ml) contra isolados clínicos de RSV A e B, respetivamente. A maioria dos isolados clínicos de RSV testados (n = 96) foi colhida de indivíduos nos Estados Unidos.

Resistência

Palivizumab liga-se a uma região altamente conservada no domínio extracelular da proteína F do RSV maduro, referida como o determinante antigénico II ou A, que abrange os aminoácidos 262-275. Numa análise genotípica de 126 isolados clínicos de 123 crianças que falharam a imunoprofilaxia, verificou-se que todos os vírus de RSV mutantes que expressaram resistência a palivizumab (n=8) apresentavam alterações de aminoácidos nesta região da proteína F. Não se verificaram variações na sequência polimórfica ou não-polimórfica fora do determinante antigénico A da proteína F do RSV que o permitam tornar resistente à neutralização por palivizumab. Pelo menos uma das substituições associadas à resistência a palivizumab, N262D, K272E/Q, ou S275F/L foi identificada nestes oito isolados clínicos de RSV, resultando numa frequência de mutação associada a resistência combinada de 6,3% nestes doentes. Uma revisão de resultados clínicos não revelou uma associação entre alterações na sequência do determinante antigénico A e a gravidade da doença por RSV em crianças que receberam imunoprofilaxia com palivizumab e que desenvolveram a doença do trato respiratório inferior por RSV. Uma análise de 254 isolados clínicos de RSV colhidos de indivíduos *naïve* à imunoprofilaxia revelou 2 substituições associadas à resistência a palivizumab (1 com N262D e 1 com S275F), resultando numa frequência de mutação associada a resistência de 0,79%.

Imunogenicidade

Observou-se formação de anticorpos a palivizumab em aproximadamente 1% dos doentes durante o primeiro período de tratamento no estudo IMPact-RSV. Esta ocorrência foi transitória, de baixo título, teve resolução apesar do uso continuado (primeira e segunda épocas) e não foi detetada em 55 das 56 crianças durante a segunda época (incluindo 2 com título durante a primeira época). No estudo da doença cardíaca congénita não foi estudada a imunogenicidade. A formação de anticorpos a palivizumab foi avaliada em quatro estudos adicionais em 4337 doentes (nestes estudos foram incluídas crianças que nasceram com 35 semanas de gestação ou menos e com 6 meses de idade ou menos, ou com 24 meses de idade ou menos com displasia broncopulmonar, ou com doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa) e foi observada em 0% - 1,5% dos doentes em diferentes momentos dos estudos. Não foi observada associação entre a presença do anticorpo e os acontecimentos adversos. As respostas de anticorpos anti-fármaco (ADA) não parecem, pois, ter qualquer relevância clínica.

Estudos utilizando palivizumab liofilizado

Num ensaio controlado com placebo da profilaxia da doença por RSV (estudo IMPact-RSV) em 1502 crianças de alto risco (1002 tratadas com Synagis; 500 tratadas com placebo), 5 doses mensais de 15 mg/kg reduziram a incidência de hospitalização relacionada com o RSV em cerca de 55% ($p < 0,001$). A percentagem de hospitalização por RSV foi de 10,6% no grupo placebo. Nesta base, a redução de risco absoluta é de 5,8%, o que significa que o número necessário a tratar é de 17 para prevenir um internamento. A gravidade da doença por RSV em crianças hospitalizadas apesar da profilaxia com palivizumab em termos de dias de permanência na UCI por 100 crianças e dias de ventilação mecânica por 100 crianças não foi afetada.

Um total de 222 crianças foram admitidas em dois estudos separados para avaliar a segurança de palivizumab quando foi administrado numa segunda época do RSV. Cento e três (103) crianças receberam injeções mensais de palivizumab pela primeira vez e 119 crianças receberam palivizumab durante duas épocas consecutivas. Não se verificaram diferenças entre os grupos relativamente à imunogenicidade em qualquer dos estudos. No entanto, dado que a eficácia de palivizumab quando administrado em doentes num segundo período de tratamento durante uma época do RSV subsequente não foi formalmente investigada através de um estudo com este objetivo, desconhece-se a relevância destes dados para a eficácia.

Num ensaio clínico prospetivo, aberto, a farmacocinética e imunogenicidade foram avaliadas após a administração de 6 doses de palivizumab durante uma única época do RSV. Os dados de farmacocinética sugeriram que foram alcançados níveis médios adequados de palivizumab em todas as 14 crianças para as quais estavam disponíveis dados sobre concentrações séricas mínimas de 30 dias após a sexta dose (ver secção 5.2). Não foram observadas elevações significativas no título de anticorpos anti-palivizumab nestes 14 participantes. Observaram-se níveis baixos e transitórios de anticorpo antipalivizumab numa criança após a segunda dose de palivizumab, que descenderam para níveis indetetáveis à quinta e sétima doses.

Num estudo controlado com placebo efetuado em 1287 doentes com ≤ 24 meses de idade com doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa (639 tratados com Synagis; 648 tratados com placebo), doses de 15 mg/kg de Synagis administradas durante 5 meses reduziram a incidência de hospitalização por RSV em cerca de 45% ($p = 0,003$) (estudo da doença cardíaca congénita). Os grupos foram igualmente distribuídos entre os doentes cianosados e não cianosados. A taxa de hospitalização por RSV foi de 9,7% no grupo placebo e de 5,3% no grupo Synagis. Os objetivos secundários de eficácia revelaram reduções significativas no grupo Synagis relativamente ao grupo placebo no total de dias de hospitalização por RSV (redução de 56%, $p = 0,003$) e no total de dias de RSV em que se aumentou o oxigénio suplementar (redução de 73%, $p = 0,014$) por 100 crianças.

Foi efetuado um estudo retrospectivo observacional em crianças pequenas com doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa (HSCHD), que comparou a ocorrência de acontecimentos adversos graves primários (PSAE: infeção, arritmia e morte) entre as crianças que receberam (1009) e que não receberam (1009) profilaxia com Synagis, agrupadas por idade, tipo de lesão cardíaca e de correção cirúrgica prévia. A incidência dos PSAE de arritmia e morte foi semelhante nas crianças que

receberam profilaxia comparativamente com as crianças que não receberam profilaxia. A incidência dos PSAE de infecção foi inferior nas crianças que receberam profilaxia do que nas crianças que não receberam profilaxia. Os resultados do estudo não sugerem risco aumentado de infecção grave, arritmia grave ou morte em crianças com HSCHD associada à profilaxia com Synagis, comparativamente com as crianças que não receberam profilaxia.

Estudos utilizando palivizumab líquido

Foram realizados dois estudos clínicos para comparar diretamente as formulações de palivizumab líquido e liofilizado. No primeiro estudo, todas as 153 crianças prematuras receberam ambas as formulações em diferentes sequências. No segundo estudo, 211 e 202 crianças prematuras ou crianças com doença pulmonar crônica receberam palivizumab líquido e liofilizado, respetivamente. Em dois estudos adicionais, palivizumab líquido foi utilizado como um controlo ativo (3918 doentes pediátricos) para avaliar um anticorpo monoclonal de investigação para a profilaxia da doença por RSV grave em crianças prematuras ou crianças com DBP ou CHD hemodinamicamente significativa (ver abaixo para mais detalhes sobre estes dois estudos). A taxa global e padrão de acontecimentos adversos, a descontinuação do fármaco em estudo devido a acontecimentos adversos, e o número de mortes observadas nestes estudos clínicos foram consistentes com os observados durante os programas de desenvolvimento clínico para a formulação liofilizada. Nenhuma morte foi considerada relacionada com palivizumab e não foram identificadas novas RAMs nestes estudos.

Crianças de pré-termo e crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade (CLDP): este ensaio, realizado em 347 centros na América do Norte, União Europeia e noutros 10 países, estudou doentes com 24 meses de idade ou menos com CLDP e doentes com nascimento prematuro (35 semanas de gestação ou menos) com 6 meses de idade ou menos no início do estudo. Os doentes com doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa foram excluídos deste estudo e foram avaliados num estudo separado. Neste estudo, os doentes foram aleatorizados para receber 5 injeções mensais de 15 mg/kg de palivizumab líquido (N=3306), utilizado como controlo ativo para um anticorpo monoclonal de investigação (N=3329). Os indivíduos foram monitorizados em termos de segurança e eficácia durante 150 dias. Noventa e oito por cento de todos os indivíduos que receberam palivizumab completaram o estudo e 97% receberam todas as cinco injeções. O objetivo primário foi a incidência de hospitalização por RSV. A hospitalização por RSV ocorreu em 62 dos 3306 (1,9%) doentes no grupo de palivizumab. A taxa de hospitalização por RSV observada nos doentes selecionados com um diagnóstico de CLDP foi de 28/723 (3,9%) e nos doentes selecionados com diagnóstico de prematuridade sem CLDP foi de 34/2583 (1,3%).

Estudo CHD 2: este ensaio, realizado em 162 centros na América do Norte, União Europeia e noutros 4 países durante duas épocas do RSV, estudou doentes com 24 meses de idade ou menos com CHD hemodinamicamente significativa. Neste estudo, os doentes foram aleatorizados para receber 5 injeções mensais de 15 mg/kg de palivizumab líquido (N=612) utilizado como controlo ativo para um anticorpo monoclonal de investigação (N=624). Os indivíduos foram estratificados por lesão cardíaca (cianótica vs outra) e foram monitorizados em termos de segurança e eficácia durante 150 dias. Noventa e sete por cento de todos os indivíduos que receberam palivizumab completaram o estudo e 95% receberam todas as cinco injeções. O objetivo primário foi um resumo dos acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves, e o objetivo secundário foi a incidência de hospitalização por RSV. A incidência de hospitalização por RSV foi de 16 em 612 (2,6%) no grupo de palivizumab.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Formulação liofilizada de palivizumab

Em estudos efetuados em voluntários adultos, palivizumab apresentou um perfil de farmacocinética semelhante ao do anticorpo IgG₁ humano relativamente ao volume de distribuição (média de 57 ml/kg) e semivida (média de 18 dias). Em estudos de profilaxia efetuados em prematuros e com displasia broncopulmonar, a semivida média de palivizumab foi de 20 dias e as doses mensais intramusculares de 15 mg/kg alcançaram concentrações séricas em vale médias de substância ativa aos 30 dias de aproximadamente 40 µg/ml após a primeira injeção, aproximadamente 60 µg/ml após a segunda injeção, aproximadamente 70 µg/ml após a terceira e quarta injeções. No estudo da doença

cardíaca congénita, doses intramusculares mensais de 15 mg/kg alcançaram concentrações séricas em vale médias de substância ativa aos 30 dias de aproximadamente 55 µg/ml após a primeira injeção e aproximadamente 90 µg/ml após a quarta injeção.

No ensaio prospetivo aberto que avaliou a farmacocinética com a administração de doses intramusculares semestrais de 15 mg/kg de palivizumab, as concentrações séricas médias mínimas de 30 dias foram de aproximadamente 40 µg/ml após a primeira dose, 120 µg/ml após a quarta dose e 140 µg/ml após a sexta dose.

No estudo de doença cardíaca congénita, entre as 139 crianças tratadas com palivizumab com *bypass* cardiopulmonar e para as quais estavam disponíveis amostras duplas de soro, a concentração sérica média de palivizumab era de aproximadamente 100 µg/ml antes do *bypass* cardíaco e diminuiu para aproximadamente 40 µg/ml após o *bypass*.

Formulação líquida de palivizumab

A farmacocinética e segurança das formulações líquida e liofilizada de palivizumab, após administração intramuscular de 15 mg/kg, foram comparadas num estudo cruzado com 153 crianças com 6 meses de idade ou menos com uma história de prematuridade (35 semanas ou menos de idade gestacional). Os resultados deste estudo indicaram que as concentrações séricas em vale de palivizumab foram semelhantes entre a formulação líquida e a formulação liofilizada e a bioequivalência das formulações líquida e liofilizada foi demonstrada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram efetuados estudos de toxicidade de dose única em macacos cynomolgus (dose máxima 30 mg/kg), coelhos (dose máxima 50 mg/kg) e ratos (dose máxima 840 mg/kg). Não se observaram achados importantes.

Estudos efetuados em roedores não revelaram qualquer aumento na replicação de RSV ou de patologia induzida por RSV ou geração de mutantes do vírus na presença de palivizumab, nas condições experimentais escolhidas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina

Glicina

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2° C - 8° C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis unidose: frasco para injetáveis de vidro tipo I transparente incolor, com 3 ml de capacidade, com uma rolha de clorobutilo e uma cápsula de fecho de abertura fácil (“flip-off”), contendo 0,5 ml ou 1 ml de solução injetável.

1 unidade por embalagem.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não diluir o medicamento.

Não agitar o frasco para injetáveis.

Ambos os frascos para injetáveis de 0,5 ml e 1 ml contêm uma quantidade adicional para permitir a retirada de 50 mg ou 100 mg, respetivamente.

Para administrar, retirar a extremidade da tampa do frasco e limpar a rolha de borracha com etanol a 70% ou equivalente. Inserir a agulha no frasco e retirar para a seringa um volume de solução apropriado.

A solução injetável de palivizumab não contém conservantes, é de utilização única e deve ser administrada imediatamente após a extração da dose para a seringa.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/117/003
EU/1/99/117/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de agosto de 1999
Data da última renovação: 27 de julho de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da substância ativa de origem biológica

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
D-88397 Biberach an der Riss
Alemanha

AstraZeneca Pharmaceuticals Limited Partnership (AZPLP)
660 MedImmune Court / 633 Research Court, Frederick, Maryland,
EUA

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Itália

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento são estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/EC e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem do frasco para injetáveis de 0,5 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synagis 50 mg/0,5 ml solução injetável
palivizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 0,5 ml contém 50 mg de palivizumab. Concentração de 100 mg/ml solução injetável.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: histidina, glicina e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
50 mg/0,5 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

Via intramuscular.

Frasco para injetáveis unidose.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/117/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem do frasco para injetáveis de 1,0 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Synagis 100 mg/1 ml solução injetável
palivizumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 100 mg de palivizumab. Concentração de 100 mg/ml solução injetável.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também: histidina, glicina e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
100 mg/1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não agitar.

Via intramuscular.

Frasco para injetáveis unidose.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/117/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis de 0,5 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Synagis 50 mg/0,5 ml solução injetável
palivizumab
IM

2. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/ml

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Rótulo do frasco para injetáveis de 1,0 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Synagis 100 mg/1 ml solução injetável
palivizumab
IM

2. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg/ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Synagis 50 mg/0,5 ml solução injetável

Synagis 100 mg/1 ml solução injetável

substância ativa: palivizumab

Leia com atenção todo este folheto antes do seu filho começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si e para o seu filho.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar no seu filho quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Synagis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Synagis ser administrado ao seu filho
3. Como irá o meu filho receber Synagis
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Synagis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Synagis e para que é utilizado

Synagis contém uma substância ativa chamada palivizumab, que é um anticorpo que atua especificamente contra um vírus chamado vírus sincicial respiratório, RSV.

O seu filho corre o risco de ter uma doença causada por um vírus chamado vírus sincicial respiratório (RSV).

As crianças que são mais propensas a ter doença grave por RSV (crianças de alto risco) incluem os bebés nascidos prematuramente (35 semanas ou menos) ou bebés que nasceram com certos problemas cardíacos ou pulmonares.

Synagis é um medicamento que ajuda a proteger o seu filho da doença grave por RSV.

2. O que precisa de saber antes de Synagis ser administrado ao seu filho

Synagis não deverá ser administrado ao seu filho

Se tem alergia a palivizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Os sinais e sintomas de uma reação alérgica grave podem incluir:

- erupção, urticária ou comichão graves na pele
- inchaço dos lábios, língua, ou face
- encerramento da garganta, dificuldade em engolir
- respiração difícil, rápida ou irregular
- cor azulada na pele, lábios ou sob as unhas
- fraqueza ou relaxamento muscular
- uma queda da pressão arterial
- sem capacidade de resposta

Advertências e precauções

Tome especial cuidado com Synagis

- se o seu filho não estiver bem. Informe o seu médico se o seu filho não estiver bem, porque poderá ser necessário adiar a administração de Synagis.

- se o seu filho tiver quaisquer problemas de hemorragias, dado que Synagis é geralmente injetado na coxa.

Outros medicamentos e Synagis

Desconhece-se se Synagis tem interação com outros medicamentos. No entanto, deverá informar o seu médico sobre todos os medicamentos que o seu filho esteja a tomar antes de iniciar o tratamento com Synagis.

3. Como irá o meu filho receber Synagis

Com que frequência será Synagis administrado ao meu filho?

Synagis deverá ser administrado ao seu filho numa dose de 15 mg/kg de peso corporal, uma vez por mês, enquanto persistir o risco de infeção por RSV. Para melhor proteção do seu filho, é necessário seguir as instruções do médico sobre quando voltar a administrar doses adicionais de Synagis.

Se o seu filho tiver que ser submetido a uma cirurgia ao coração (cirurgia por *bypass* cardíaco), ele pode ter que receber uma dose adicional de Synagis após a cirurgia. O seu filho pode então voltar ao esquema original de injeções como planeado.

Como receberá o meu filho Synagis?

Synagis será administrado ao seu filho através de uma injeção num músculo, geralmente na parte exterior da coxa.

O que fazer se o seu filho falhar uma injeção de Synagis?

Se o seu filho falhar uma injeção, deve contactar o seu médico logo que possível. Cada injeção de Synagis só protege o seu filho durante cerca de um mês, antes de ser necessária nova injeção.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas sobre como o seu filho irá receber este medicamento.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Synagis pode causar efeitos indesejáveis graves que incluem:

- reações alérgicas graves, essas reações podem colocar a vida em risco ou ser fatais (consulte "Synagis não deverá ser administrado ao seu filho" para uma lista de sinais e sintomas).
- nódos negros ou grupos de pequenas manchas vermelhas na pele invulgares.

Contacte o seu médico ou procure ajuda médica imediatamente se o seu filho tem algum destes efeitos indesejáveis graves listados acima após administração de qualquer dose de Synagis.

Efeitos indesejáveis adicionais

Muito frequentes (afetam pelo menos 1 utilizador em cada 10):

- erupção na pele
- febre

Frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100):

- dor, vermelhidão ou inchaço no local da injeção
- uma pausa respiratória ou outras dificuldades respiratórias

Pouco frequentes (afetam menos de 1 utilizador em cada 100):

- desmaio
- urticária

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Synagis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Synagis

- A substância ativa é palivizumab. Um ml de solução injetável de Synagis contém 100 mg de palivizumab.
- Cada frasco para injetáveis de 0,5 ml contém 50 mg de palivizumab.
- Cada frasco para injetáveis de 1 ml contém 100 mg de palivizumab.
- Os outros componentes são histidina, glicina e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Synagis e o conteúdo da embalagem

Synagis solução injetável é uma solução límpida ou ligeiramente opalescente e está disponível em frascos para injetáveis de 0,5 ml ou 1 ml.

1 unidade por embalagem.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AbbVie S.r.l.
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:

Instruções para quem faz a administração

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Palivizumab não deve ser misturado com quaisquer medicamentos ou diluentes.

Ambos os frascos para injetáveis de 0,5 ml e 1 ml contêm uma quantidade adicional para permitir a retirada de 50 mg ou 100 mg, respetivamente.

Não diluir o produto.

Não agitar o frasco para injetáveis.

Para administrar, retirar a extremidade da tampa do frasco para injetáveis e limpar a rolha de borracha com álcool a 70% ou equivalente. Inserir a agulha no frasco para injetáveis e retirar para a seringa um volume de solução apropriado. A solução injetável de palivizumab não contém conservantes, é de utilização única e deve ser administrada imediatamente após a extração da dose para a seringa.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Palivizumab é administrado uma vez por mês, por via intramuscular, de preferência na zona anterolateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser usado por rotina como local de injeção, devido ao risco de lesão no nervo ciático. A injeção deve ser administrada usando técnicas padrão de assépsia. Volumes superiores a 1 ml devem ser administrados em doses repartidas.

Ao utilizar palivizumab 100 mg/1 ml, o volume (expresso em ml) de palivizumab a ser administrado em intervalos de um mês = [peso da criança em kg] multiplicado por 0,15.

Por exemplo, para um bebé com um peso corporal de 3 kg, o cálculo é:

$(3 \times 0,15) \text{ ml} = 0,45 \text{ ml}$ de palivizumab por mês.