

BRINEURA[®]
alfacerliponase

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Solução para infusão
30 mg/mL

Brineura®

alfacerliponase

APRESENTAÇÃO

Embalagem contendo 3 frascos-ampola: 2 frascos-ampola de **Brineura** 150 mg/5 mL (30 mg/mL) contendo 150 mg de alfacerliponase em 5 mL de solução para infusão e 1 frasco-ampola contendo 5 mL de solução de lavagem.

USO INTRACEREBROVENTRICULAR**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de **Brineura** contém 150 mg de alfacerliponase em 5 mL de solução. Cada mL de solução para infusão contém 30 mg de alfacerliponase.

Excipientes de **Brineura** e da solução de lavagem: fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio hexaidratado, cloreto de cálcio di-hidratado, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Brineura é indicado para o tratamento da lipofuscinose ceróide neuronal tipo 2 (CLN2), também conhecida como deficiência de tripeptidil-peptidase 1 (TPP1).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia de **Brineura** foram avaliadas em três estudos clínicos em um total de 38 pacientes com CLN2, com idades entre 1 e 9 anos na linha de base, em comparação aos pacientes com CLN2 não tratados de um banco de dados de história natural (grupo controle de história natural). Esses estudos utilizaram as funções motora e de linguagem (ML) de uma escala de avaliação clínica específica da doença (vide Tabela 1) para avaliar a sua evolução (que se refere à pontuação ML da escala de classificação clínica para CLN2). Cada função engloba pontuações de 3 (aparentemente normal) a 0

(profundamente prejudicado), para uma pontuação total possível de 6, com decréscimos unitários que representam eventos importantes na perda das funções de marcha e fala previamente alcançadas.

Tabela 1: Pontuação motora e de linguagem – Escala de avaliação clínica da CLN2

Função	Pontuação	Avaliação
Motora	3	Marcha aparentemente normal. Nenhuma ataxia proeminente, nenhuma queda patológica.
	2	Marcha independente, conforme definido pela capacidade de caminhar sem apoio por 10 passos. Apresenta instabilidade visível e pode ter quedas intermitentes.
	1	Necessita de assistência externa para andar, ou só consegue engatinhar.
	0	Não consegue mais caminhar ou engatinhar.
Linguagem	3	Linguagem aparentemente normal. Inteligível e claramente adequada à idade. Sem declínio observado até o momento.
	2	A linguagem tornou-se reconhecidamente anormal: algumas palavras inteligíveis, consegue formar frases curtas para transmitir conceitos, pedidos ou necessidades. Esta pontuação significa um declínio de um nível anterior de habilidade (do máximo individual alcançado pela criança).
	1	Difícilmente compreensível. Poucas palavras inteligíveis.
	0	Sem palavras ou vocalizações inteligíveis.

No estudo pivotal 190-201, um total de 24 pacientes, com idades entre 3 e 9 anos na linha de base, foram tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas. Desses, 23 pacientes foram tratados por 48 semanas (1 paciente se retirou após a Semana 1 devido à incapacidade de continuar com os procedimentos do estudo). A pontuação média da escala clínica ML na linha de base foi de 3,5 [desvio padrão (DP) 1,20], com uma variação de 1 a 6; não foram estudados pacientes com progressão avançada da doença (critérios de inclusão: progressão leve a moderada da doença CLN2).

De um total de 23 pacientes que receberam **Brineura** por 48 semanas, 20 (87%) não tiveram um declínio irreversível de 2 pontos, em comparação com o declínio esperado de 2 pontos em 48 semanas na população de pacientes não tratados ($p = 0,0002$, teste

binomial assumindo $p_0 = 0,50$). De 23 pacientes, um total de 15 (65%) não teve declínio geral na pontuação da escala clínica ML, independentemente da pontuação inicial, e 2 desses 15 pacientes aumentaram a pontuação em um ponto durante o período de tratamento. Cinco pacientes tiveram uma diminuição de um único ponto, e 3 pacientes tiveram uma diminuição de 2 pontos.

Todos os 23 pacientes completaram o estudo 190-201 e continuaram no estudo de extensão 190-202, no qual foram tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas por uma duração total de 288 semanas. Os resultados de eficácia dos estudos 190-201 e 190-202 foram agrupados e comparados com um grupo controle de história natural que incluiu pacientes que atenderam aos critérios de inclusão para os estudos 190-201 e 190-202. O tempo mediano para um declínio não revertido de 2 pontos ou na pontuação ML de 0 em pacientes tratados com **Brineura** ($N = 23$) foi de 272 semanas, em comparação com 49 semanas no grupo de controle de história natural ($N = 42$) (taxa de risco 0,14; IC de 95%, 0,06 a 0,33; $p < 0,0001$). O tempo mediano até uma pontuação ML de 0, marcando a perda de toda a capacidade de deambular e se comunicar, não foi alcançado em pacientes tratados com **Brineura**, em comparação com 109 semanas no grupo de controle de história natural (taxa de risco 0,01; IC de 95%, 0,00 a 0,08; $p < 0,0001$). A idade mediana de morte estimada para o grupo de controle de história natural, com base na análise de sobrevivência, foi de 10,4 anos (IC de 95%, 9,5 a 12,5 anos). Nenhuma morte ocorreu nos pacientes tratados com **Brineura**, a idade mediana (mín, máx) na última avaliação foi de 10,3 (7,8 a 13,1) anos.

A alteração média estimada da linha de base em pacientes tratados com **Brineura**, em comparação com o grupo de controle de história natural ($N = 42$ pacientes), mostrou atenuação da progressão da doença e durabilidade do efeito do tratamento até a última avaliação (Semana 321) (vide Figura 1).

A taxa média de declínio nos pacientes tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas foi de 0,38 pontos em 48 semanas. Em comparação com a taxa de declínio estimada, com base na história natural, de 2,13 pontos em 48 semanas, os resultados do estudo são estatisticamente significativos ($p < 0,0001$) (vide Tabela 2). O efeito observado do tratamento foi considerado clinicamente significativo com base na história natural da CLN2 não tratada.

Tabela 2: Escala de classificação clínica da CLN2 para as funções motora e de linguagem de 0 a 6 pontos: Taxa de declínio em 48 semanas (população com intenção de tratar -ITT)

Taxa de declínio (pontos/48 semanas) ^a	Participantes dos estudos 190-201/202 Total (n = 23)	Grupo de controle de história natural (n = 42)	Valor de p ^b
Média (DP)	0,38 (0,499) ^c	2,13 (0,952) ^c	<0,0001
Mediana	0,30	2,08	
Mín, Máx	-0,00; 2,18	1,40; 2,80	
Limites de IC ^d de 95%	0,16; 0,59	1,84; 2,43	

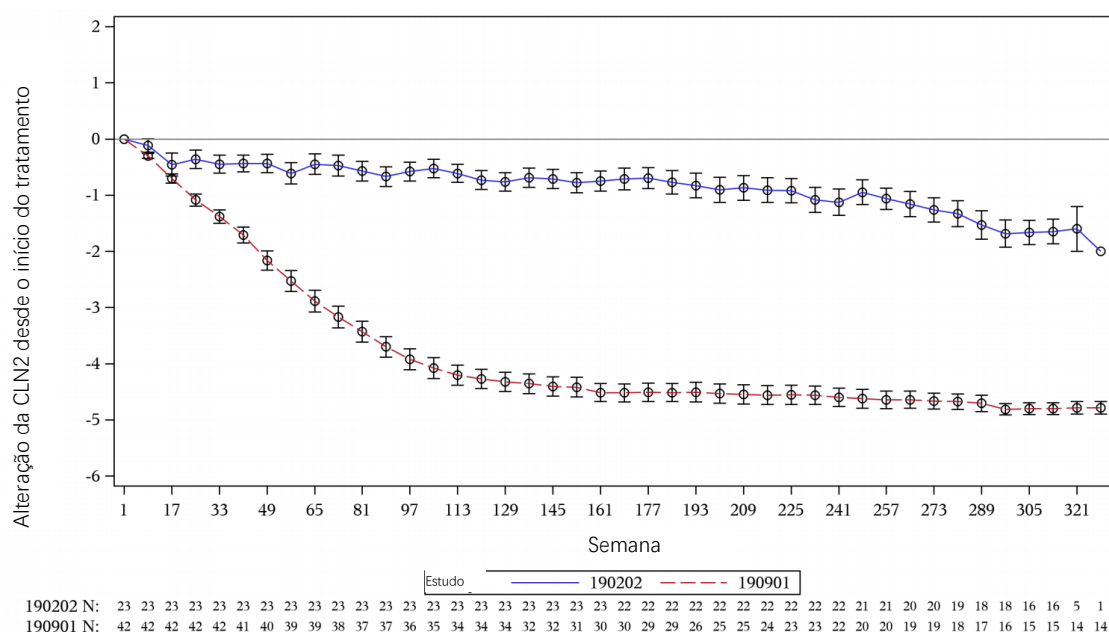
^a: Taxa de declínio do paciente em 48 semanas: (pontuação da CLN2 no início do estudo - última pontuação da CLN2) / (tempo decorrido em unidades de 48 semanas)

^b: Valor de p com base no teste T de 1 amostra que compara a taxa de declínio com o valor 2

^c: As estimativas positivas indicam declínio clínico; as estimativas negativas indicam melhora clínica

^d: Intervalo de confiança (IC)

Figura 1: Variação média da pontuação de CLN2 a partir do início do tratamento (grupo controle de história natural vs. pacientes tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas)



As barras verticais representam o erro padrão da média

Linha tracejada: Grupo controle de história natural

Linha sólida: estudos clínicos 190-201 e 190-202

As medidas de volumetria da ressonância magnética mostram uma taxa de perda atenuada.

No estudo 190-203, um total de 14 pacientes com CLN2, com idades de 1 a 6 anos no início do estudo (8 de 14 pacientes com menos de 3 anos de idade), foram tratados com **Brineura** por até 169 semanas (1 paciente retirou-se do estudo para receber tratamento comercial). A média ($\pm$ DP) da pontuação ML inicial foi de 4,6 (1,69), com intervalo de 1 a 6.

Os pacientes tratados com **Brineura** foram pareados com comparadores do grupo de história natural com base em idade, pontuação motora e de linguagem de CLN2 e genótipo agrupado. A taxa média ($\pm$ DP) de declínio na escala ML foi de 0,15 (0,243) pontos por um período de 48 semanas para os pacientes tratados com **Brineura** pareados (N=12), e de 1,30 (0,857) pontos por um período de 48 semanas para os comparadores do grupo de história natural pareados (N=29) (diferença de 1,15 pontos, IC de 95%, 0,80, 1,50; $p < 0,0001$), demonstrando atenuação estatisticamente significativa da progressão da doença.

O tempo mediano para um declínio não revertido de 2 pontos ou pontuação de 0 em pacientes tratados com **Brineura** não foi alcançado na última avaliação (Semana 169), em comparação com 103 semanas entre os comparadores do grupo de história natural (taxa de risco, 0,091; IC de 95%, 0,021, 0,393; $p < 0,0001$). O tempo mediano para uma pontuação ML de 0 não foi alcançado em pacientes tratados com **Brineura**, durante o período de 163 semanas em comparação com o grupo de história natural correspondentes (taxa de risco, 0,00; IC de 95%, 0,00, 0,00; $p = 0,0032$). De um total de 12 pacientes tratados, 10 (83%) tiveram menos de 2 pontos de declínio na escala ML desde a linha de base até a última avaliação. Oito pacientes (67%) não apresentaram progressão clínica na escala ML, dois (17%) perderam um único ponto e 2 (17%) perderam 2 pontos. Nenhum paciente tratado atingiu uma pontuação ML de zero, em comparação com 10 (34%) de 29 pacientes entre os comparadores do grupo de história natural correspondentes.

Em pacientes com menos de 3 anos de idade, a taxa média (DP) de declínio na escala ML foi de 0,04 (0,101) pontos por um período de 48 semanas para pacientes pareados tratados (N=8), em comparação com 1,09 (0,562) pontos por um período de 48 semanas para os comparadores do grupo de história natural correspondentes (N=20) (diferença de 1,05 pontos; $p < 0,0001$). Sete dos pacientes tratados com menos de 3 anos de idade e com pontuação ML de 6 na linha de base permaneceram com pontuação ML de 6 no último

ponto de tempo mensurado o que representa marcha e linguagem completamente normais. Três desses 7 pacientes permaneceram sem outros sintomas da doença CLN2 na Semana 145, conforme avaliado pela escala de classificação de CLN2, imagens cerebrais e eventos adversos, enquanto todos os comparadores correspondentes tornaram-se sintomáticos. Nessa população, os pacientes tratados com Brineura mostraram um atraso no início da doença.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros produtos do trato digestivo e do metabolismo, enzimas, classificação ATC: A16AB17.

Mecanismo de ação

A alfacerliponase é uma forma recombinante da tripeptidil-peptidase humana 1 (rhTPP1). A alfacerliponase é uma pró-enzima proteolítica inativa (zimógeno) que é ativada no lisossomo. A alfacerliponase é absorvida por células-alvo e transportada para os lisossomos através do receptor de manose-6-fosfato cátion-independente (CI-MPR, também conhecido como receptor M6P/IGF2). O perfil de glicosilação da alfacerliponase resulta em captação celular consistente e vetorização lisossômica para ativação.

A enzima proteolítica ativada (rhTPP1) cliva os tripeptídeos da porção N-terminal da proteína-alvo sem especificidade conhecida para substratos. Níveis reduzidos ou nenhuma atividade da TPP1 causam a CLN2, resultando em neurodegeneração, perda de função neurológica e morte durante a infância.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da alfacerliponase foi avaliada em pacientes com CLN2 que receberam infusões por via intracerebroventricular de 300 mg por aproximadamente 4,5 horas, uma vez a cada duas semanas.

Todos os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes após a infusão inicial no Dia 1 e após as infusões na Semana 5 e na Semana 13, indicando que não existe acúmulo aparente ou farmacocinética dependente de tempo de alfacerliponase no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou no plasma, quando administrada na dose de 300 mg, uma

vez a cada duas semanas. Os parâmetros farmacocinéticos no LCR foram avaliados em 17 pacientes e estão resumidos na Tabela 3 a seguir. A farmacocinética plasmática de alfacerliponase foi avaliada em 13 pacientes, e um $T_{\text{máx}}$ mediano de 12,0 horas (desde o início da infusão), uma $C_{\text{máx}}$ média de 1,39 $\mu\text{g/mL}$ e uma AUC_{0-t} média de 24,1 $\mu\text{g-hora/mL}$ foram caracterizadas. Não houve efeito aparente de anticorpos anti-fármaco (ADA) do soro ou do LCR na farmacocinética do plasma ou do LCR, respectivamente.

Tabela 3: Propriedades farmacocinéticas após a primeira infusão intracerebroventricular (aproximadamente 4 horas de duração) de 300 mg de alfacerliponase no LCR

Parâmetro	LCR (n = 17) Média (DP)
$T_{\text{máx}}^*$, h	4,50 [4,25; 5,75]
$C_{\text{máx}}$, $\mu\text{g/mL}$	1490 (942)
AUC_{0-t} , $\mu\text{gh/mL}$	9510 (4130)
V_z , mL	435 (412)
CL, mL/h	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, h	7,35 (2,90)

* $T_{\text{máx}}$ expresso como tempo desde o início da infusão de ~4 horas e apresentado como mediana [mín, máx], e ocorrido no primeiro ponto de tempo da amostragem pós-infusão

Distribuição

O volume estimado de distribuição de alfacerliponase após a infusão intracerebroventricular de 300 mg ($V_z = 435 \text{ mL}$) excede o volume típico de LCR (100 mL), sugerindo distribuição nos tecidos fora do LCR. O índice de LCR no plasma considerando $C_{\text{máx}}$ e AUC_{0-t} (aproximadamente 1000 e 400, respectivamente) sugerem que a maior parte da alfacerliponase administrada permanece localizada dentro do Sistema Nervoso Central (SNC). Não se espera que a administração intracerebroventricular de alfacerliponase resulte em concentrações terapêuticas oculares, devido ao acesso limitado do LCR às células afetadas da retina e à presença da barreira hemato-retiniana.

Eliminação

A alfacerliponase é uma proteína, e espera-se que seja metabolicamente degradada por

hidrólise peptídica. Consequentemente, não se espera que a função hepática comprometida afete a farmacocinética da alfacerliponase.

Excreção

A eliminação renal da alfacerliponase é considerada uma rota menos importante para a depuração.

População pediátrica de 0 a 3 anos

Pacientes pediátricos com CLN2 com idades de 1 a < 2 anos (N=2) e de 2 a < 3 anos (N=6) receberam alfacerliponase ICV de acordo com a posologia pediátrica recomendada por até 144 semanas. A exposição ao LCR estava dentro do intervalo caracterizado como seguro e eficaz no estudo pivotal. A exposição plasmática em pacientes mais jovens apresentou tendência superior ao intervalo caracterizado no estudo pivotal, entretanto, a maior exposição plasmática não foi associada a alterações no perfil de segurança. Não há dados farmacocinéticos em pacientes com menos de 1 ano de idade.

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos limitados de segurança de alfacerliponase foram gerados a partir de estudos de toxicidade de dose única em macacos e estudos de doses repetidas em um modelo de cão da raça dachshund com lipofuscinose ceróide neuronal infantil tardia clássica tipo 2. Este modelo de doença serviu principalmente para investigar as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas de alfacerliponase, mas também visava avaliar a toxicidade da substância. Contudo, os resultados desses estudos em cães da raça dachshund não podem prever de forma confiável a segurança humana, pois o regime de infusões de alfacerliponase foi diferente e altamente variável, inclusive no mesmo estudo, devido a dificuldades com o sistema de cateter e reações de hipersensibilidade proeminentes. Além disso, essas investigações incluíram números muito pequenos de animais, testaram principalmente grupos de dose única e não contaram com controles apropriados. Assim, o desenvolvimento pré-clínico é inconclusivo em relação à segurança clínica de alfacerliponase. Não foram realizadas investigações de genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Reação anafilática com ameaça à vida causada pelo princípio ativo ou por qualquer um

dos excipientes, se a nova administração não for bem-sucedida (vide item “Advertências e Precauções”).

Pacientes com CLN2 com derivações ventrículo-peritoneais.

Brineura não pode ser administrado quando há sinais de extravasamento agudo do dispositivo de acesso intracerebroventricular, falha do dispositivo ou infecção relacionada ao dispositivo (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Complicações relacionadas ao dispositivo

Brineura deve ser administrado utilizando-se técnicas assépticas para reduzir o risco de infecção. Infecções relacionadas ao dispositivo de acesso intracerebroventricular, incluindo infecções subclínicas e meningite, foram observadas em pacientes tratados com **Brineura**. Meningite pode estar presente com os seguintes sintomas: febre, dor de cabeça, rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náusea, vômito e alteração do estado mental. Nos estudos clínicos, foram administrados antibióticos, o dispositivo de acesso intracerebroventricular foi substituído e o tratamento com **Brineura** foi continuado.

Os profissionais de saúde devem inspecionar o couro cabeludo para verificar a integridade da pele antes de cada infusão, para garantir que a infusão intracerebroventricular não seja comprometida. Sinais comuns de extravasamento e falha do dispositivo incluem inchaço, eritema do couro cabeludo, extravasamento de fluido ou abaulamento do couro cabeludo ao redor ou acima do dispositivo de acesso intracerebroventricular. A inspeção do local da infusão e uma verificação de permeabilidade devem ser realizadas para detectar extravasamento e/ou falha do dispositivo de acesso intracerebroventricular antes do início da infusão de **Brineura** (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Contraindicações”). Os sinais e sintomas de infecções relacionadas ao dispositivo podem não ser aparentes; portanto, amostras do LCR devem ser enviadas rotineiramente para análise a fim de detectar infecções subclínicas relacionadas ao dispositivo. A solicitação de avaliação por um neurocirurgião pode ser necessária para confirmar a integridade do dispositivo. O tratamento com **Brineura** deve ser interrompido nos casos de falha do dispositivo e pode haver a necessidade de substituição do dispositivo de acesso antes das infusões subsequentes.

Em caso de complicações relacionadas ao dispositivo de acesso intracerebroventricular,

consulte as informações fornecidas pelo fabricante para obter mais instruções.

A degradação do material do reservatório do dispositivo de acesso intracerebroventricular ocorre após longos períodos de uso, como confirmado em testes laboratoriais e observado em estudos clínicos em aproximadamente 4 anos de uso. A substituição do dispositivo de acesso deve ser considerada antes de 4 anos de administrações regulares de **Brineura**.

Monitoramento clínico e laboratorial

Os sinais vitais devem ser monitorados antes do início da infusão; periodicamente durante a infusão e após a infusão, em ambiente hospitalar. Após a conclusão da infusão, o paciente deve ser avaliado clinicamente, e pode ser necessário observá-lo por períodos mais longos se clinicamente indicado, particularmente em pacientes com menos de 3 anos.

O monitoramento por eletrocardiograma (ECG) durante a infusão deve ser realizado em pacientes com histórico de bradicardia, distúrbio de condução, ou doença cardíaca estrutural, pois alguns pacientes com a doença CLN2 podem desenvolver tais distúrbios. Em pacientes com condição cardíaca normal, as avaliações regulares de ECG de 12 derivações devem ser realizadas a cada 6 meses.

As amostras do LCR devem ser rotineiramente enviadas para análise para detectar infecções subclínicas do dispositivo (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Reações agudas de hipersensibilidade sistêmica

Foram relatadas reações anafiláticas com o uso de **Brineura** durante os estudos clínicos e durante o uso pós-comercialização. Os profissionais de saúde devem estar cientes dos possíveis sintomas da anafilaxia, como: urticária generalizada, prurido ou rubor, lábios, língua e/ou úvula inchados, dispneia, broncoespasmo, estridor, hipoxemia, hipotonia, síncope, diarreia ou incontinência. Se ocorrerem reações anafiláticas, descontinue imediatamente a infusão e inicie tratamento médico adequado. Observe os pacientes de perto durante e após a infusão.

Como medida de precaução, suporte médico adequado deve estar prontamente disponível quando **Brineura** for administrado. Se ocorrer uma reação anafilática, deve haver cautela durante a administração subsequente.

Quantidade de sódio

Este medicamento contém 17,42 mg de sódio/frasco-ampola de **Brineura** e de solução de lavagem, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Fertilidade, gravidez e amamentação**Fertilidade**

Não foram realizados estudos de fertilidade com alfacerliponase em animais ou seres humanos.

Gravidez

Não há dados sobre o uso de **Brineura** em gestantes. Estudos de reprodução animal não foram realizados com o uso de **Brineura**. Não se sabe se **Brineura** pode causar dano fetal quando administrado em uma gestante ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. **Brineura** deve ser administrado em gestantes somente se for claramente necessário.

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

Amamentação

Não há dados sobre a presença de alfacerliponase no leite humano, sobre os efeitos da alfacerliponase na lactente, ou sobre os efeitos da alfacerliponase na produção de leite. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com **Brineura**.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre o efeito de **Brineura** sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

População pediátrica

Há dados limitados sobre pacientes com progressão avançada da doença no início do tratamento, e nenhum dado clínico está disponível em crianças com menos de 1 ano de idade. Recém-nascidos podem ter integridade reduzida da barreira hematoencefálica. Em crianças com menos de 3 anos de idade, a exposição aumentada ao medicamento na periferia não foi associada a mudanças no perfil de segurança (vide seção “Propriedades farmacocinéticas”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. A alfacerliponase é uma proteína humana recombinante e a exposição sistêmica é limitada devido à administração intracerebroventricular, portanto, as interações entre alfacerliponase e medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 são improváveis.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser administrado juntamente com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O prazo de validade de **Brineura** é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Armazenar os frascos de **Brineura** e da solução de lavagem em um freezer (de -25°C a -15°C) em posição vertical. Proteger do calor.

Manter os frascos de **Brineura** e da solução de lavagem nesta embalagem até o final do uso. Manter na embalagem original para proteger da luz.

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

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

Brineura e a solução de lavagem descongelados devem ser usados imediatamente. O produto só deve ser retirado dos frascos fechados imediatamente antes do uso. Se o uso imediato não for possível, os frascos fechados de **Brineura** ou da solução de lavagem

devem ser armazenados de 2°C a 8°C e utilizados dentro de 24 horas.

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada por até 12 horas em temperatura ambiente (de 19°C a 25°C). Do ponto de vista microbiológico, o produto mantido nos frascos abertos ou em seringas deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento em uso antes da utilização são de responsabilidade do usuário.

Após aberto, Brineura deve ser utilizado imediatamente.

Brineura e a solução de lavagem são soluções para infusão. A solução de **Brineura** é clara a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-pálida. A solução de **Brineura** pode ocasionalmente conter fibras finas translúcidas ou partículas opacas. A solução de lavagem é clara e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Brineura só deve ser administrado por um profissional de saúde treinado, com conhecimento na administração intracerebroventricular.

Posologia

A dose recomendada é de 300 mg de alfacerliponase administrada uma vez a cada duas semanas, por via intracerebroventricular.

Em pacientes com menos de 2 anos de idade, recomendam-se doses mais baixas. Vide seção de população pediátrica.

O pré-tratamento dos pacientes com anti-histamínicos com ou sem antipiréticos é recomendado 30 a 60 minutos antes do início da infusão.

A continuação do tratamento em longo prazo deve passar por uma avaliação clínica regular para saber se os benefícios superam os riscos potenciais para os pacientes.

Ajustes de dose

Pode ser necessário ajustar a dose para pacientes que possam ser intolerantes à infusão. A velocidade de infusão pode ser diminuída e/ou a dose pode ser reduzida em 50%.

Se a infusão for interrompida devido a uma reação de hipersensibilidade, pode ser reiniciada a aproximadamente metade da velocidade de infusão inicial na qual ocorreu a reação.

A infusão deve ser interrompida e/ou a velocidade reduzida em pacientes que, a critério do médico responsável pelo tratamento, apresentam um possível aumento da pressão intracraniana durante a infusão, conforme sugerido por sintomas como dor de cabeça, náuseas, vômitos ou inconsciência. Essas precauções são particularmente importantes em pacientes com menos de 3 anos de idade.

População pediátrica

O tratamento com **Brineura** foi iniciado em crianças de 1 a 9 anos de idade em estudos clínicos. Não há dados clínicos disponíveis para crianças com menos de 1 ano de idade. A posologia proposta para crianças com menos de 2 anos foi estimada com base na massa cerebral. O tratamento deve se basear nos benefícios e riscos para o paciente, conforme avaliado pelo médico. É importante iniciar o tratamento nos pacientes o mais cedo possível.

A posologia selecionada para os pacientes é baseada na idade no momento do tratamento e deve ser ajustada de acordo (vide Tabela 4).

Tabela 4: Dose e volume de **Brineura**

Faixas etárias	Dose total administrada a cada duas semanas (mg)	Volume da solução de Brineura (mL)
Nascimento até < 6 meses	100	3,3
6 meses a < 1 ano	150	5
1 ano a < 2 anos	200 (primeiras 4 doses) 300 (doses subsequentes)	6,7 (primeiras 4 doses) 10 (doses subsequentes)
2 anos ou mais	300	10

Modo de usar

Uso intracerebroventricular.

Precauções a serem tomadas antes de manusear ou administrar o medicamento

A técnica asséptica deve ser rigorosamente observada durante a preparação e a administração.

Brineura e a solução de lavagem só devem ser administrados pela via intracerebroventricular. Cada frasco de **Brineura** e de solução de lavagem são de uso único.

Brineura é administrado no LCR por infusão através de um reservatório e de um cateter implantados cirurgicamente (dispositivo de acesso intracerebroventricular). O dispositivo de acesso intracerebroventricular deve ser implantado antes da primeira infusão. O dispositivo de acesso intracerebroventricular implantado deve ser apropriado para acessar os ventrículos cerebrais para administração terapêutica.

Após a infusão de **Brineura**, uma quantidade calculada de solução de lavagem deve ser utilizada para lavar os componentes da infusão, incluindo o dispositivo de acesso intracerebroventricular, a fim de administrar completamente **Brineura** e manter a permeabilidade do dispositivo de acesso intracerebroventricular (vide seção “Precauções especiais para descarte e outros manuseios”). Os frascos de **Brineura** e da solução de lavagem devem ser descongelados antes da administração. A velocidade de infusão para **Brineura** e para a solução de lavagem é de 2,5 mL/hora. A duração completa da infusão, incluindo **Brineura** e a solução de lavagem necessária, é de aproximadamente 2 a 4,5 horas, dependendo da dose e do volume administrados.

Infusão intracerebroventricular de Brineura

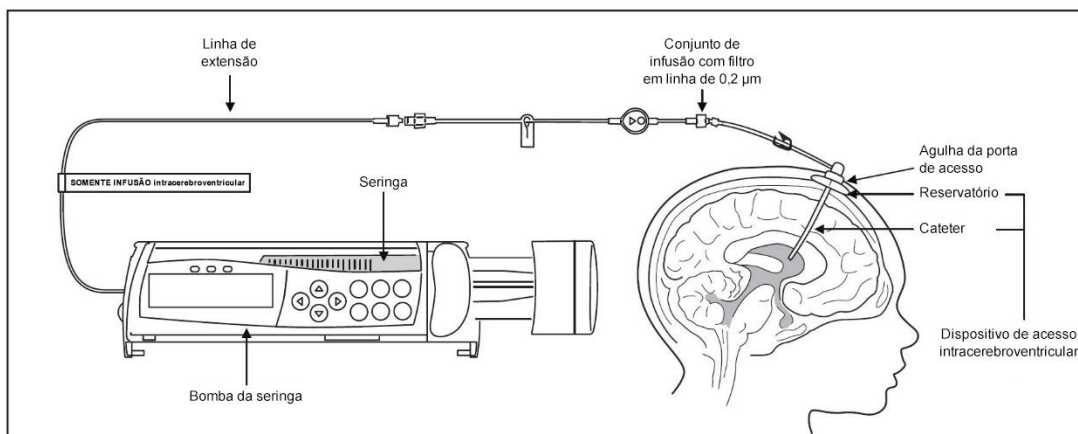
Administre **Brineura** antes da solução de lavagem.

1. Identifique a linha de infusão como "Somente infusão intracerebroventricular".
2. Conecte a seringa contendo **Brineura** à linha de extensão, se for usada, ou conecte a seringa ao sistema de infusão. O sistema de infusão deve estar equipado com um filtro de linha de 0,2 µm. Vide Figura 2.
3. Preencha os componentes da infusão de **Brineura**.
4. Inspeção o couro cabeludo para verificar sinais de extravasamento ou falha do dispositivo de acesso intracerebroventricular e para possíveis infecções (inchaço,

eritema do couro cabeludo, extravasamento de fluido, abaulamento do couro cabeludo em torno ou acima do dispositivo de acesso intracerebroventricular). Não administre **Brineura** se houver sinais e sintomas de extravasamento agudo do dispositivo de acesso intracerebroventricular, falha do dispositivo ou infecção relacionada ao dispositivo (vide itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

5. Prepare o couro cabeludo para a infusão intracerebroventricular usando técnica asséptica, de acordo com o protocolo da instituição.
6. Insira a agulha da porta de acesso no dispositivo de acesso intracerebroventricular.
7. Conecte uma seringa estéril vazia separada (de até 3 mL) à agulha da porta de acesso. Retire uma quantidade de LCR para verificar a permeabilidade do dispositivo de acesso intracerebroventricular e para análise laboratorial.
 - **Não retorne o LCR ao dispositivo de acesso intracerebroventricular.** As amostras de LCR devem ser rotineiramente enviadas para monitoramento de infecção (vide item “Advertências e Precauções”). Consulte o protocolo da instituição para saber a quantidade de LCR a ser retirada para fins de análise.
8. Conecte o sistema de infusão à agulha da porta de acesso (vide Figura 2).
 - Guarde os componentes de acordo com o protocolo da instituição.
9. Coloque a seringa contendo **Brineura** na bomba de seringa e programe a bomba para infundir a uma velocidade de infusão de 2,5 mL por hora.
 - Programe os alarmes da bomba para soarem nas configurações mais sensíveis para os limites de pressão, velocidade e volume. Consulte o manual de operação do fabricante da bomba de seringa para obter detalhes.
 - **Não administre em bolus ou manualmente.**
10. Inicie a infusão de **Brineura** a uma velocidade de 2,5 mL por hora.
11. Inspecione periodicamente o sistema durante a infusão para verificar sinais de extravasamento ou falha na liberação do fluxo.
12. Verifique se a seringa identificada como “Brineura” na bomba de seringa está vazia após a conclusão da infusão. Desconecte e retire a seringa vazia da bomba e desconecte do sistema de infusão. Descarte a seringa vazia de acordo com o protocolo da instituição.

Figura 2: Configuração do Sistema de infusão



Infusão intracerebroventricular da solução de lavagem

Administre a solução de lavagem fornecida após a conclusão da infusão de **Brineura**.

1. Conecte a seringa contendo o volume calculado de solução de lavagem ao sistema de infusão (vide seção “Precauções especiais para descarte e outros manuseios”).
2. Coloque a seringa contendo a solução de lavagem na bomba de seringa e programe a bomba para infundir a uma velocidade de infusão de 2,5 mL por hora.
 - Programe os alarmes da bomba para soarem nas configurações mais sensíveis para os limites de pressão, velocidade e volume. Consulte o manual de operação do fabricante da bomba de seringa para obter detalhes.
 - **Não administre em bolus ou manualmente.**
3. Inicie a infusão da solução de lavagem a uma velocidade de 2,5 mL por hora.
4. Inspeção periodicamente os componentes de infusão durante a infusão para verificar sinais de extravasamento ou falha na liberação do fluxo.
5. Verifique se a seringa da solução de lavagem na bomba de seringa está vazia após a conclusão da infusão. Desconecte e retire a seringa vazia da bomba e desconecte da linha de infusão.
6. Remova a agulha da porta de acesso. Aplique uma pressão suave e coloque um curativo no local da infusão de acordo com o protocolo da instituição.
7. Descarte os componentes da infusão, as agulhas, as soluções não utilizadas e outros materiais residuais de acordo com o protocolo da instituição.

Para obter instruções sobre a preparação de **Brineura** e da solução de lavagem antes da

administração, veja a seção “Precauções especiais para descarte e outros manuseios”.

Precauções especiais para descarte e outros manuseios

Brineura deve ser administrado com componentes de infusão que sejam quimicamente e fisicamente compatíveis com **Brineura** e com a solução de lavagem.

Brineura é compatível com componentes de infusão descartáveis feitos de PVC, polietileno de PVC (não-DEHP), polietersulfona (PES), polipropileno (PP) e politetrafluoretileno (PTFE). Os seguintes componentes de infusão descartáveis foram utilizados nos estudos clínicos de **Brineura**:

- Seringa estéril: Braun e BD Luer-Lok;
- Conjunto de extensão: linha Fresenius Injectomat[®], conjunto de extensão Alaris CC, tubo de extensão Vygon Lectro-Cath;
- Conjunto de extensão com filtro de 0,2 µm: Impromediform GmbH;
- Agulha de porta de acesso: agulhas Deltec Gripper.

Brineura é compatível com dispositivos de acesso feitos de silicone, aço inoxidável, nylon, polipropileno, poliéster e silicone impregnado de bário. Os dispositivos compatíveis com **Brineura** e utilizados nos estudos clínicos incluem os reservatórios Codman Holter Rickham e Holter Salmon-Rickham, o cateter ventricular Codman e o reservatório LCR-ventricular Medtronic (com cateter), pois os mesmos foram avaliados como compatíveis para o acesso intracerebroventricular com **Brineura**.

Preparação para administração de Brineura e da solução de lavagem

Os seguintes componentes (não fornecidos com o medicamento) são necessários para a administração adequada de **Brineura** e da solução de lavagem (vide Figura 2). Todos os componentes da infusão devem ser estéreis. **Brineura** e a solução de lavagem são fornecidos e armazenados congelados (vide item “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”).

- Uma bomba de seringa programável com variação adequada de fluxo, precisão da velocidade de infusão e alarmes para velocidade incorreta ou oclusão. A bomba deve ser programada para infundir o medicamento a uma velocidade constante de 2,5 mL/h.

- Duas seringas estéreis de uso único compatíveis com o equipamento da bomba. Recomenda-se uma seringa de volume de 10 a 20 mL.
- Duas agulhas estéreis de seringa hipodérmica de uso único, (21 G, 25,4 mm).
- Um sistema de infusão de uso único. Uma linha de extensão pode ser adicionada, se necessário. Recomenda-se um comprimento de 150 a 206 cm (não superior a 400 cm) e um diâmetro interno de 0,1 cm.
- É necessário um filtro de linha de 0,2 µm. O filtro de linha pode ser parte integrante do sistema de infusão. O filtro de linha deve ser colocado o mais próximo possível da agulha da porta de acesso.
- Uma agulha da porta de acesso com um calibre de 22 ou menor e um comprimento sugerido de 16 mm. Consulte a recomendação do fabricante do dispositivo de acesso intracerebroventricular para a agulha da porta de acesso.
- Uma seringa de uso único estéril (para coleta do LCR para verificar a permeabilidade).

Descongele Brineura e a solução de lavagem

Descongele os frascos de **Brineura** e da solução de lavagem em temperatura ambiente por aproximadamente 60 minutos. Não descongele ou aqueça os frascos de outra maneira. Não agite os frascos. A condensação ocorrerá durante o período de descongelamento. É recomendável descongelar os frascos fora da embalagem.

É preciso descongelar completamente **Brineura** e a solução de lavagem e usá-los imediatamente (vide item “Cuidados de Armazenamento do Medicamento”).

Não congele novamente os frascos ou congele as seringas contendo **Brineura** ou a solução de lavagem.

Inspecione os frascos de Brineura e da solução de lavagem descongelados

Inspecione os frascos para garantir que estejam totalmente descongelados. A solução de **Brineura** deve ser de clara a ligeiramente opalescente, de incolor a amarelo-pálida. Os frascos de **Brineura** podem ocasionalmente conter fibras finas translúcidas ou partículas opacas. Essas partículas que ocorrem naturalmente são alfacerliponase. Essas partículas são removidas através do filtro de linha de 0,2 µm sem ter um efeito detectável sobre a pureza ou concentração de **Brineura**.

A solução de lavagem deve ser clara e incolor. A solução de lavagem pode conter partículas que se dissolvem quando o frasco é totalmente descongelado.

Não utilize as soluções se estiverem descoloridas ou se houver outras partículas estranhas.

Retire Brineura

Identifique uma seringa estéril descartável com uma etiqueta em que se lê "Brineura" e conecte uma agulha. Remova as tampas verdes dos dois frascos de **Brineura**. Usando técnica asséptica, retire o volume da solução de **Brineura** por dose necessária (vide Tabela 4) para a seringa estéril com a etiqueta "Brineura". Não dilua **Brineura**. Não misture **Brineura** com nenhum outro medicamento. Descarte a agulha e esvazie os frascos de acordo com o protocolo da instituição.

Retire a solução de lavagem

Determine o volume de solução de lavagem necessário para garantir administração completa de **Brineura** para os ventrículos cerebrais. Calcule o volume de fluxo adicionando o volume de enchimento de todos os componentes da infusão, inclusive o dispositivo de acesso intracerebroventricular.

Identifique uma seringa estéril descartável com uma etiqueta em que se lê "solução de lavagem" e conecte a agulha. Remova a tampa amarela do frasco de solução de lavagem. Usando técnica asséptica, remova a quantidade adequada de solução de lavagem do frasco para a nova seringa estéril rotulada como "solução de lavagem". Descarte a agulha e o frasco com a solução restante de acordo com o protocolo da instituição.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com o protocolo da instituição.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas descritas neste item foram avaliadas em 38 pacientes com CLN2 que receberam pelo menos uma dose de **Brineura** em estudos clínicos de até 309 semanas e em estudos pós-comercialização. As reações adversas mais frequentes (> 20%) observadas durante os estudos clínicos com **Brineura** incluem: pirexia, convulsões, baixas proteínas do LCR, anormalidades no ECG, vômitos, problemas com agulhas, infecções relacionadas ao dispositivo e hipersensibilidade. Nenhum paciente teve que

interromper o tratamento devido a eventos adversos.

As reações adversas observadas estão listadas a seguir, por classe de sistema e órgão e frequência, de acordo com a convenção de frequência definida como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5: Frequência de reações adversas com **Brineura**

MedDRA Classe de sistema e órgão	MedDRA Termo preferido	Frequência
Infecções e infestações	Infecção relacionada ao dispositivo ^a	Muito comum
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade Reação anafilática	Muito comum Comum
Distúrbios psiquiátricos	Irritabilidade	Muito comum
Distúrbios cardíacos	Bradicardia	Comum
Distúrbios vasculares	Hematoma Hipotensão	Muito comum Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso	Convulsão ^b Dor de cabeça Pleocitose no LCR	Muito comum Muito comum Muito comum
Distúrbios gastrointestinais	Vômito Distúrbio gastrointestinal	Muito comum Comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea Urticária	Comum Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Pirexia ^c Sentir-se nervoso Irritação no local do dispositivo	Muito comum Comum Comum
Investigações	Proteína aumentada no LCR	Muito comum

MedDRA Classe de sistema e órgão	MedDRA Termo preferido	Frequência
Problemas relacionados ao produto	Extravasamento do dispositivo	Muito comum
	Problema da agulha ^d	Muito comum
	Mau funcionamento do dispositivo	Muito comum
	Quebra do dispositivo	Comum

^a: Infecções relacionadas ao dispositivo incluíram *Propionibacterium acnes*, *staphylococcus epidermis*.

^b: Atônica, tônico-clônica generalizada, focal e ausência.

^c: A pirexia inclui os termos combinados preferidos "Pirexia" e "Aumento da temperatura corporal".

^d: Desacoplamento de agulha de infusão

Descrição das reações adversas selecionadas

Convulsões

As convulsões são uma manifestação comum da CLN2 e espera-se que ocorram nesta população. No geral, 4% de todos os eventos de convulsão foram considerados relacionados à alfacerliponase e variaram de leve a grave, CTCAE (Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos) grau 1-4. As convulsões foram controladas com terapias anticonvulsivantes e não resultaram na descontinuação do tratamento com **Brineura**.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade foram relatadas em 19 de 38 (50%) pacientes tratados com **Brineura**. Reações de hipersensibilidade graves (Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos - CTCAE) grau 3 ocorreram em 6 pacientes e nenhum paciente interrompeu o tratamento. As reações de hipersensibilidade foram relatadas em 5 de 8 (63%) pacientes com menos de 3 anos de idade, em comparação com 14 de 30 (47%) pacientes com 3 anos de idade ou mais. As manifestações mais comuns incluíram pirexia com vômitos, pleocitose ou irritabilidade, que são inconsistentes com hipersensibilidade clássica imunomediada. Essas reações adversas foram observadas durante ou 24 horas após a conclusão da infusão de **Brineura** e não interferiram no tratamento. Os sintomas

foram resolvidos com o passar do tempo ou com administração de antipiréticos, anti-histamínicos e/ou glicocorticoides.

Imunogenicidade

Os anticorpos anti-fármaco (ADA) foram detectados no soro e no LCR em 79% e 42%, respectivamente, dos pacientes tratados com alfacerliponase por até 309 semanas. Os anticorpos neutralizantes (NAb) transientes com especificidade para o fármaco capazes de inibir a captação celular de alfacerliponase mediada pelo receptor foram detectados no LCR de 13% dos pacientes em uma única visita e foram indetectáveis em todas as outras amostras de LCR testadas. Em um estudo separado em pacientes tratados com alfacerliponase por até 144 semanas, ADA foram detectados tanto no soro quanto no LCR em 100% e 21% dos pacientes, respectivamente. Respostas de NAb não foram detectadas em pacientes positivos para ADA no LCR. Não foi encontrada associação entre os títulos de ADA no soro ou no LCR e a incidência ou gravidade da hipersensibilidade. Os pacientes que apresentaram eventos adversos de hipersensibilidade de moderados a graves ou anafilaxia foram testados para IgE específica e o resultado foi negativo. Não foram encontradas correlações entre títulos maiores de ADA ou NAb e reduções na eficácia do medicamento. Não houve efeito aparente de ADA do soro ou do LCR na farmacocinética do plasma ou do LCR, respectivamente.

Experiência pós-comercialização

Meningite, como infecção relacionada ao dispositivo, e reações anafiláticas, foram relatadas durante o uso de **Brineura** após aprovação.

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

10. SUPERDOSE

Não há informações disponíveis.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.7333.0003.001-7

Importado por:

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, n° 92

São Paulo/SP

CEP: 04576-080

CNPJ: 08.002.360/0001-34

Produzido por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen, Alemanha

SAC: 0800-722-0350

USO SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/10/2025.



Histórico de Alteração de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
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
09/10/2025	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML
21/07/2025	0943022/25-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	23/03/2023	0292674/23-1	11973 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 80. Exclusão ou alteração de informações de segurança	30/06/2025	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
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
18/06/2025	0814884/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula	N/A	N/A	N/A	N/A	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML
21/03/2023	0279990/23-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML
07/07/2022	4391364/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - Publicação no Bulário RDC 60/12	23/06/2022	4331251/22-9	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	23/06/2022	Dizeres legais	VPS	30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
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
25/11/2020	4161020/20-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - Publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. Reações Adversas	VPS	30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML
13/12/2019	3449280/19-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas	VPS	30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML
31/10/2019	2651474/19-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VPS	30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
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
13/08/2019	1972706/19-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas Dizeres legais	VPS	30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML
18/02/2019	0150952/19-7	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	16/03/2018	0210538/18-1	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	16/07/2018	N/A	VPS	30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML