

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Brineura 150 mg solução para perfusão

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada frasco para injetáveis de Brineura contém 150 mg de cerliponase alfa\* em 5 ml de solução.

Cada mililitro da solução para perfusão contém 30 mg de cerliponase alfa.

\* A cerliponase alfa é produzida em células de ovário de mamífero, nomeadamente de *hamster* chinês.

### Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis contém 44 mg de sódio em 5 ml de solução.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução para perfusão.

Solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-clara, que pode ocasionalmente conter fibras translúcidas finas ou partículas opacas.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

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

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Brineura só pode ser administrado por um profissional de saúde formado e com conhecimentos sobre a administração intracerebroventricular num contexto hospitalar.

#### Posologia

A dose recomendada corresponde a 300 mg de cerliponase alfa administrados uma vez em semanas alternadas por perfusão intracerebroventricular.

Recomendam-se doses inferiores em doentes com menos de 2 anos de idade; ver secção *População pediátrica*.

Recomenda-se o pré-tratamento dos doentes com anti-histamínicos, associados ou não a antipiréticos, 30 a 60 minutos antes do início da perfusão.

A continuação do tratamento a longo prazo deve ser sujeita a avaliação clínica regular para verificar se se considera que os benefícios superam os riscos potenciais para cada doente em particular.

#### *Ajustes posológicos*

É possível que seja necessário considerar ajustes posológicos em doentes que possam não tolerar a perfusão. A dose pode ser reduzida em 50% e/ou a taxa de perfusão pode ser diminuída para uma taxa mais lenta.

Se a perfusão for interrompida devido a uma reação de hipersensibilidade, a mesma deve ser retomada a aproximadamente metade da taxa de perfusão inicial com a qual ocorreu a reação de hipersensibilidade.

A perfusão deve ser interrompida e/ou a taxa diminuída em doentes que, na opinião do médico responsável pelo tratamento, possam apresentar um aumento da pressão intracraniana durante a perfusão, manifestada por sintomas como dor de cabeça, náuseas, vômitos ou diminuição do estado mental. Estas precauções são de especial importância em doentes com menos de 3 anos de idade.

#### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Brineura em crianças com menos de 3 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Estão disponíveis dados limitados para crianças com 2 anos de idade e não existem dados disponíveis em crianças com menos de 2 anos de idade (ver secção 5.1). A posologia proposta em crianças com menos de 2 anos de idade foi estimada com base na massa cerebral.

Em estudos clínicos, o tratamento com Brineura foi iniciado em crianças com idade entre 2 e 8 anos. Estão disponíveis dados limitados em doentes com mais de 8 anos de idade. O tratamento deve ser baseado nos benefícios e nos riscos para cada doente individual, conforme a avaliação do médico.

A posologia selecionada para os doentes é baseada na idade no momento do tratamento e deve ser ajustada em conformidade (ver Tabela 1). Em doentes com menos de 3 anos de idade, a dose recomendada está em conformidade com a posologia utilizada no estudo clínico 190-203 em curso, ver secção 5.1.

**Tabela 1: Dose e volume de Brineura**

<b>Grupos etários</b>	<b>Dose total administrada em semanas alternadas (mg)</b>	<b>Volume de solução de Brineura (ml)</b>
Desde o nascimento até aos 6 meses	100	3,3
A partir dos 6 meses e menos de 1 ano	150	5
A partir de 1 ano e menos de 2 anos	200 (4 primeiras doses) 300 (doses subsequentes)	6,7 (4 primeiras doses) 10 (doses subsequentes)
2 anos ou mais	300	10

#### Modo de administração

Via intracerebroventricular.

#### *Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento*

É obrigatória a utilização rigorosa de técnica assética durante a preparação e a administração.

A administração de Brineura e da solução de lavagem só pode ser efetuada pela via intracerebroventricular. Cada frasco para injetáveis de Brineura e de solução de lavagem destina-se a uma única utilização.

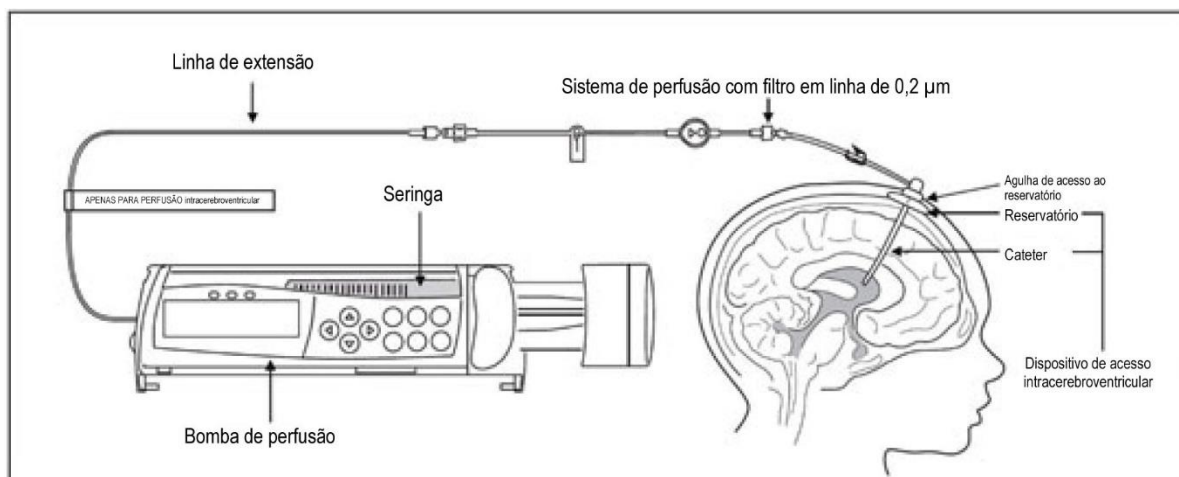
Brineura é administrado no líquido cefalorraquidiano (LCR) por perfusão através de um reservatório e um cateter implantados cirurgicamente (dispositivo de acesso intracerebroventricular). O dispositivo de acesso intracerebroventricular tem de ser implantado antes da primeira perfusão. O dispositivo de acesso intracerebroventricular implantado deve ser adequado para aceder aos ventrículos cerebrais com vista à administração de terapêutica.

Após a perfusão de Brineura, tem de ser utilizada uma quantidade calculada de solução de lavagem para enxaguar os componentes de perfusão, incluindo o dispositivo de acesso intracerebroventricular, de forma a administrar Brineura na totalidade e manter o dispositivo de acesso intracerebroventricular desobstruído (ver secção 6.6). Os frascos para injetáveis de Brineura e da solução de lavagem devem ser descongelados antes da administração. A taxa de perfusão de Brineura e da solução de lavagem é de 2,5 ml/hora. O tempo de perfusão total, que inclui a perfusão de Brineura e da solução de lavagem necessária, é de aproximadamente 2 a 4,5 horas, dependendo da dose e do volume administrado.

### *Perfusão intracerebroventricular de Brineura*

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

1. Identifique a linha de perfusão com «Apenas para perfusão intracerebroventricular».
2. Encaixe a seringa que contém Brineura na linha de extensão, caso utilizada, ou no sistema de perfusão. O sistema de perfusão tem de estar equipado com um filtro em linha de 0,2 µm. Ver Figura 1.
3. Prepare os componentes do sistema de perfusão com Brineura.
4. Inspeccione o couro cabeludo para verificar se existem sinais de fuga ou falhas no dispositivo de acesso intracerebroventricular ou potenciais infeções (inflamação, eritema do couro cabeludo, extravasamento de fluido ou abaulamento do couro cabeludo em torno ou acima do dispositivo de acesso intracerebroventricular). Não administre Brineura se houver sinais e sintomas de fugas agudas, falhas ou infeções relacionadas com o dispositivo de acesso intracerebroventricular (ver secção 4.3 e 4.4).
5. Prepare o couro cabeludo para a perfusão intracerebroventricular com técnica assética em conformidade com o padrão de cuidados da instituição.
6. Insira a agulha de acesso ao reservatório no dispositivo de acesso intracerebroventricular.
7. Conecte uma seringa independente vazia e estéril (com capacidade não superior a 3 ml) à agulha de acesso ao reservatório. Retire 0,5 a 1 ml de LCR para verificar que o dispositivo de acesso intracerebroventricular está desobstruído.
  - **Não volte a injetar o LCR no dispositivo de acesso intracerebroventricular.** As amostras de LCR devem ser enviadas rotineiramente para monitorização de infeções (ver secção 4.4).
8. Encaixe o sistema de perfusão na agulha de acesso ao reservatório (ver Figura 1).
  - Fixe os componentes em conformidade com o padrão de cuidados da instituição.
9. Coloque a seringa que contém Brineura na bomba de perfusão e programe a bomba para administrar a uma taxa de perfusão de 2,5 ml por hora.
  - Programe os alertas da bomba para dispararem sempre que sejam atingidos os limites mais sensíveis de pressão, taxa e volume. Para mais detalhes, consulte o manual de utilização da bomba de perfusão disponibilizado pelo fabricante.
  - **Não administre em bolus nem manualmente.**
10. Inicie a perfusão de Brineura a uma taxa de 2,5 ml por hora.
11. Inspeccione periodicamente o sistema de perfusão durante o processo para verificar sinais de fuga ou falhas na administração.
12. Depois de terminada a perfusão, verifique que a seringa de «Brineura» que se encontra na bomba de perfusão está vazia. Desencaixe e remova a seringa vazia da bomba e desconecte-a do tubo. Elimine a seringa vazia em conformidade com as exigências locais.



**Figura 1: Configuração do sistema de perfusão**

#### *Perfusão intracerebroventricular da solução de lavagem*

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

1. Encaixe a seringa que contém o volume calculado de solução de lavagem no sistema de perfusão (ver secção 6.6).
2. Coloque a seringa que contém a solução de lavagem na bomba de perfusão e programe a bomba para administrar a uma taxa de perfusão de 2,5 ml por hora.
  - Programe os alertas da bomba para dispararem sempre que sejam atingidos os limites mais sensíveis de pressão, taxa e volume. Para mais detalhes, consulte o manual de utilização da bomba de perfusão disponibilizado pelo fabricante.
  - **Não administre em bolus nem manualmente.**
3. Inicie a perfusão da solução de lavagem a uma taxa de 2,5 ml por hora.
4. Inspeccione periodicamente os componentes da perfusão durante o processo para verificar sinais de fuga ou falhas na administração.
5. Depois de terminada a perfusão, verifique que a seringa da «solução de lavagem» que se encontra na bomba de perfusão está vazia. Desencaixe e remova a seringa vazia da bomba e desconecte-a da linha de perfusão.
6. Retire a agulha de acesso ao reservatório. Pressione suavemente o local de perfusão e aplique um penso em conformidade com o padrão de cuidados da instituição.
7. Elimine os componentes de perfusão, as agulhas, as soluções não utilizadas e outros resíduos em conformidade com as exigências locais.

Para instruções acerca da preparação de Brineura e da solução de lavagem antes da administração, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Reação anafilática potencialmente fatal à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, em caso de nova exposição fracassada (ver secção 4.4).

Doentes com CLN2 com derivações ventriculoperitoneais.

Brineura não pode ser administrado enquanto houver sinais de fugas agudas, falhas ou infeções relacionadas com o dispositivo de acesso intracerebroventricular (ver secção 4.2 e 4.4).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Complicações relacionadas com o dispositivo

Brineura tem de ser administrado com técnica assética para reduzir o risco de infeção. Em estudos clínicos, observou-se a ocorrência de infeções relacionadas com dispositivo de acesso intracerebroventricular. Nestes casos, administraram-se antibióticos, substituiu-se o dispositivo de acesso intracerebroventricular e retomou-se o tratamento com Brineura.

Antes de cada perfusão, os profissionais de saúde devem inspecionar o couro cabeludo para verificar a integridade da pele e garantir que o dispositivo de acesso intracerebroventricular não está comprometido. Antes do início da perfusão de Brineura, é necessário realizar uma inspeção ao local de perfusão e uma avaliação para verificar a ausência de obstrução a fim de detetar fugas e/ou falhas no dispositivo de acesso intracerebroventricular (ver secção 4.2 e 4.3). Pode ser necessário consultar um neurocirurgião para confirmar a integridade do dispositivo. Caso se detetem falhas no dispositivo, o tratamento com Brineura deve ser interrompido e pode ser necessária a substituição do dispositivo de acesso antes das perfusões subsequentes.

Em caso de complicações relacionadas com o dispositivo de acesso intracerebroventricular, consulte o manual do fabricante para obter mais informações.

Deve-se proceder com cautela em doentes propensos a complicações decorrentes da administração intracerebroventricular de medicamentos, incluindo doentes com hidrocefalia obstrutiva.

### Monitorização clínica e laboratorial

Os sinais vitais devem ser monitorizados antes do início da perfusão, periodicamente durante a perfusão e após a perfusão, em ambiente hospitalar. Após a conclusão da perfusão, o estado do doente deve ser clinicamente avaliado e, caso haja indicação clínica, poderá ser necessária observação durante períodos mais longos, particularmente em doentes com menos de 3 anos.

Os doentes com história clínica de bradicardia, distúrbios da condução ou doenças cardíacas estruturais devem ser submetidos a monitorização por eletrocardiograma (ECG) durante a perfusão, uma vez que alguns doentes com CLN2 poderão desenvolver distúrbios da condução ou doença cardíaca. Em doentes sem cardiopatias, deve-se realizar uma avaliação por ECG padrão de 12 derivações a cada 6 meses.

As amostras de LCR devem ser enviadas rotineiramente para análise a fim de detetar infeções subclínicas do dispositivo (ver secção 4.2).

### População pediátrica

Não houve doentes com progressão avançada da doença no momento da iniciação do tratamento em estudos clínicos e não estão disponíveis dados clínicos em crianças com idade < 2 anos. Os doentes com CLN2 avançada e os recém-nascidos poderão apresentar uma redução da integridade da barreira hematoencefálica. Os efeitos da exposição ao medicamento potencialmente acrescida nas zonas periféricas são desconhecidos.

### Anafilaxia

Não foram reportados casos de anafilaxia com a utilização de Brineura em ensaios clínicos; no entanto, o risco de anafilaxia não pode ser excluído. Os profissionais de saúde devem estar cientes dos possíveis sintomas da anafilaxia tais como: urticária, prurido ou rubor generalizados; lábios, língua e/ou úvula inchados; dispneia, broncospasmo, estridor, hipoxemia, hipotonia, síncope ou incontinência. Como medida de precaução, devem estar prontamente disponíveis cuidados médicos apropriados durante a administração de Brineura. Se ocorrer anafilaxia, deve-se proceder com cautela ao realizar nova administração.

## Teor de sódio

Este medicamento contém 44 mg de sódio por frasco para injetáveis de Brineura e de solução de lavagem. Isto deve ser tido em consideração em doentes com uma dieta restrita em sódio.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação. A cerliponase alfa é uma proteína humana recombinante e a sua exposição sistémica é limitada devido à administração intracerebroventricular, pelo que é improvável que ocorram interações entre a cerliponase alfa e medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem dados sobre o uso de Brineura em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução com Brineura em animais. Desconhece-se se Brineura pode causar danos fetais quando administrado a uma grávida ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Brineura só deve ser administrado em grávidas quando expressamente necessário.

#### Amamentação

Não existem dados sobre a presença de cerliponase alfa no leite materno, os efeitos da cerliponase alfa sobre lactentes ou os efeitos da cerliponase alfa na produção de leite. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Brineura.

#### Fertilidade

Não foram realizados estudos com cerliponase alfa em animais ou seres humanos.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre o efeito de Brineura na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas descritas nesta secção foram avaliadas em 24 doentes com CLN2 que receberam pelo menos uma dose de Brineura em estudos clínicos com duração de até 141 semanas. As reações adversas observadas com maior frequência (>20%) durante os ensaios clínicos com Brineura incluem pirexia, baixos níveis de proteínas no LCR, anomalias no ECG, vômitos, infeções do trato respiratório superior e hipersensibilidade. Nenhum dos doentes descontinuou o tratamento devido a acontecimentos adversos.

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas são apresentadas em seguida, por classes de sistemas de órgãos e frequência, de acordo com a convenção MedDRA sobre frequência definida como: muito frequente ( $\geq 1/10$ ); frequente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ); desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2: Frequência de reações adversas com Brineura**

<b>MedDRA Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>MedDRA Termo preferido</b>	<b>Frequência</b>
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores Conjuntivite Infeção relacionada com o dispositivo <sup>a</sup>	Muito frequente Frequente Frequente
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Muito frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Irritabilidade	Muito frequente
Cardiopatias	Bradicardia	Frequente
Doenças do sistema nervoso	Eventos convulsivos <sup>b</sup> Dores de cabeça Pleocitose no LCR Síndrome da cabeça caída	Muito frequente Muito frequente Muito frequente Frequente
Doenças gastrointestinais	Vômito Dor abdominal Vesículas da mucosa bucal Vesículas na língua Anomalia gastrointestinal	Muito frequente Frequente Frequente Frequente Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Urticária	Frequente Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia <sup>c</sup> Sensação de nervosismo Dor	Muito frequente Frequente Frequente
Exames complementares de diagnóstico	Proteínas no LCR aumentadas Anomalias do ECG Proteínas no LCR diminuídas	Muito frequente Muito frequente Muito frequente
Problemas de produtos	Problemas de dispositivo: Dispositivo não estanque Oclusão do dispositivo <sup>d</sup> Deslocação do dispositivo <sup>e</sup> Problema de agulha <sup>f</sup>	Frequente Frequente Desconhecida Muito frequente

<sup>a</sup> *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*

<sup>b</sup> Crises atónicas, convulsão clónica, quedas súbitas, epilepsia, convulsão tónico-clónica generalizada, epilepsia mioclónica, crises parciais, pequeno mal epilético, convulsão, crises convulsivas sucessivas e estado de mal epilético

<sup>c</sup> Pirexia inclui os termos preferenciais «pirexia» e «temperatura corporal aumentada» combinados.

<sup>d</sup> Fluxo do cateter obstruído.

<sup>e</sup> Não ocorreu deslocação do dispositivo em ensaios clínicos.

<sup>f</sup> Deslocação da agulha de perfusão.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Convulsões*

As convulsões são uma manifestação frequente da CLN2, sendo espectável que ocorram nesta população. Em total, 23 indivíduos (96%) que receberam cerliponase alfa apresentaram um acontecimento ligado à pesquisa padronizada do MedDRA para convulsões. Os acontecimentos convulsivos reportados com mais frequência incluem convulsão, epilepsia e convulsão tónico-clónica generalizada. O total de acontecimentos convulsivos temporalmente relacionados com a administração de cerliponase alfa foi de 17%, tendo sido ligeiros a moderados com gravidade entre grau 1 e 2. No geral, 6% de todos os acontecimentos convulsivos foram considerados relacionados com a administração de cerliponase alfa e variaram de ligeiros a graves, grau 1 a 4 segundo os critérios de terminologia comum para acontecimentos adversos (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events). As convulsões desapareceram com terapêuticas anticonvulsivantes padrão e não resultaram na descontinuação do tratamento com Brineura.



## *Hipersensibilidade*

Foram reportadas reações de hipersensibilidade em 14 dos 24 doentes (58%) tratados com Brineura. Ocorreram reações de hipersensibilidade graves (grau 3 de acordo com os CTCAE) em três doentes e nenhum doente descontinuou o tratamento. As manifestações mais frequentes incluíram pirexia com vômitos, pleocitose ou irritabilidade, que são incompatíveis com a hipersensibilidade clássica mediada pelo sistema imunitário. Estas reações adversas foram observadas durante a administração ou nas 24 horas seguintes à conclusão da perfusão com Brineura e não interferiram com o tratamento. Os sintomas desapareceram com o tempo ou com a administração de antipiréticos, anti-histamínicos e/ou glucocorticosteroides.

## Imunogenicidade

Foram detetados anticorpos antifármaco (ADA) tanto no soro como no LCR em, respetivamente, 79% e 21% dos doentes tratados com cerliponase alfa durante até 107 semanas. Não foram detetados no LCR anticorpos neutralizantes (NAb) com especificidade para o fármaco capazes de inibir a captação celular de cerliponase alfa mediada por recetores. Não foi encontrada qualquer associação entre os títulos de ADA no soro ou no LCR e a incidência ou gravidade da hipersensibilidade. Os doentes que registaram acontecimentos adversos de hipersensibilidade moderada revelaram-se negativos nos testes de anticorpos IgE específicos para o fármaco. Não foram encontradas correlações entre títulos mais elevados de ADA e reduções nos parâmetros de eficácia. Não se verificou qualquer efeito aparente dos ADA do soro ou do LCR na farmacocinética do plasma ou do LCR, respetivamente.

## População pediátrica

Um estudo em curso fornece experiência com dois doentes com 2 anos de idade tratados com Brineura a 300 mg em semanas alternadas (ver secção 5.1). Ambos os doentes receberam 8 perfusões e o perfil de segurança global de Brineura nestes doentes mais jovens parece consistente com o perfil de segurança observado em crianças mais velhas. Atualmente, não estão disponíveis dados de experiência clínica de Brineura em crianças com menos de 2 anos de idade.

## 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**

Não existem dados disponíveis.

# **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros produtos do trato alimentar e metabolismo, enzimas, código ATC: A16AB17.

## Mecanismo de ação

A cerliponase alfa é uma forma recombinante da tripeptidil peptidase-1 humana (rhTPP1). A cerliponase alfa é uma proenzima (zimogénio) inativa proteolítica que é ativada no lisossoma. A cerliponase alfa é captada pelas células-alvo e translocada para os lisossomas através do recetor de manose-6-fosfato independente de catiões (CI-MPR, também conhecido como recetor M6P/IGF2). O

perfil de glicosilação da cerliponase alfa resulta na captação celular consistente e no direcionamento aos lisossomas para ativação.

A enzima proteolítica ativada (rhTPP1) cliva tripéptidos do N-terminal da proteína-alvo sem especificidade conhecida para substratos. Níveis inadequados de TPP1 causam CLN2, resultando em neurodegeneração, perda da função neurológica e morte durante a infância.

#### Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia de Brineura foram avaliadas num estudo clínico aberto de escalonamento de doses (190-201) e num estudo de extensão de segurança a longo prazo em curso (190-202) em doentes com CLN2 comparados com doentes com CLN2 não tratados de uma base de dados de história natural da doença (grupo de controlo de história natural). Estes estudos usaram a combinação dos domínios motor e da linguagem de uma escala de avaliação clínica específica da doença (ver Tabela 3) para avaliar a progressão da doença. Cada domínio abrange pontuações de 3 (de grosso modo normal) a 0 (profundamente comprometido), para uma pontuação total possível de 6, com diminuições unitárias a representarem acontecimentos marcantes na perda de funções de locomoção e discurso que previamente se conseguiam realizar.

**Tabela 3: Escala de avaliação clínica na CLN2**

<b>Domínio</b>	<b>Pontuação</b>	<b>Classificação</b>
Motor	3	Marcha de modo geral normal. Sem ataxia proeminente, sem quedas patológicas.
	2	Marcha independente, definida pela capacidade de caminhar 10 passos sem apoio. Terá instabilidade óbvia e poderá ter quedas intermitentes.
	1	Necessita de ajuda externa para caminhar, ou apenas consegue rastejar.
	0	Já não consegue caminhar nem rastejar.
Linguagem	3	Linguagem aparentemente normal. Inteligível e de grosso modo apropriada à idade. Ainda sem declínio observado.
	2	A linguagem tornou-se reconhecidamente anormal: algumas palavras inteligíveis; pode formar frases curtas para transmitir conceitos, pedidos ou necessidades. Esta pontuação significa um declínio desde um nível anterior de capacidade (desde o máximo individual alcançado pela criança).
	1	Difícilmente compreensível. Poucas palavras inteligíveis.
	0	Sem palavras inteligíveis nem vocalizações.

No total, 24 doentes com idades compreendidas entre os 3 e os 8 anos foram tratados com Brineura 300 mg em semanas alternadas. No estudo 190-201, 23 doentes foram tratados durante 48 semanas (1 doente abandonou o estudo após a semana 1 devido à impossibilidade de continuar com os procedimentos do estudo). A pontuação média inicial da CLN2 era de 3,5 (desvio padrão [DP] 1,20) num intervalo de 1 a 6; não foram estudados doentes com progressão avançada da doença (critérios de inclusão: progressão ligeira a moderada da CLN2). Os 23 doentes concluíram o estudo 190-201 e continuaram a ser tratados com 300 mg de Brineura em semanas alternadas, no estudo de extensão em curso 190-202, até um máximo de 124 semanas.

Os resultados dos estudos 190-201 e 190-202 foram comparados com um grupo de controlo de história natural que incluiu doentes que cumpriam os critérios de inclusão para os estudos 190-201 e 190-202.

Os resultados do grupo de controlo de história natural demonstram que a CLN2 é uma doença neurodegenerativa rapidamente progressiva com declínio previsível na função motora e linguística, com uma taxa média estimada de declínio na pontuação da CLN2 de 2 pontos em 48 semanas.

O efeito do tratamento em doentes a receber Brineura foi avaliado através da utilização da escala de avaliação clínica na CLN2 e os resultados foram comparados com o declínio previsível de 2 pontos em 48 semanas no grupo de controlo de história natural. No estudo 190-201, 20 de 23 doentes (87%) que receberam Brineura durante 48 semanas não tiveram um declínio não revertido de 2 pontos na população de doentes não tratados ( $p = 0,0002$ , teste binomial assumindo  $p_0 = 0,50$ ). No total, 15 dos 23 doentes (65%) não obtiveram qualquer declínio global na pontuação da CLN2, independentemente da pontuação inicial, e a pontuação de 2 destes 15 doentes aumentou um ponto durante o período de tratamento. Cinco doentes apresentaram uma diminuição de apenas um ponto, e 3 doentes apresentaram uma diminuição de 2 pontos.

No estudo 190-201, a taxa média de declínio nos doentes tratados com 300 mg de Brineura em semanas alternadas foi de 0,40 pontos em 48 semanas. Quando comparada com a taxa de declínio esperada com base na história natural da doença, os resultados do estudo são estatisticamente significativos ( $p < 0,0001$ ) (ver Tabela 4). O efeito do tratamento observado foi considerado clinicamente significativo tendo em conta a história natural de doentes com CLN2 não tratados.

**Tabela 4: Escala de 0 a 6 pontos de avaliação clínica da função motora e da linguagem na CLN2: Taxa de declínio ao longo de 48 semanas (População com intenção de tratar [ITT])**

Taxa de declínio (pontos/48 semanas) <sup>a</sup>	Total (n = 23)	Valor $p^b$
Média (DP)	0,40 (0,809) <sup>c</sup>	< 0,0001
Mediana	0,00	
Mín., máx.	-0,88; 2,02	
Limites do IC de 95%	0,05; 0,75	

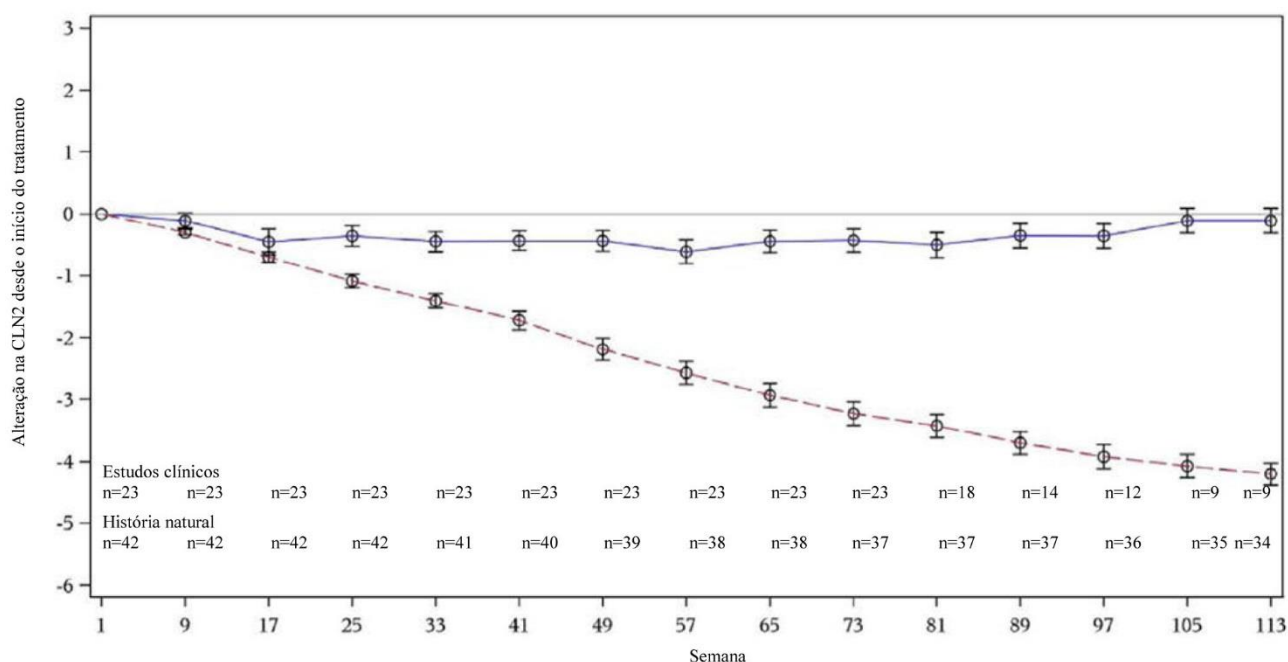
<sup>a</sup> Taxa de declínio do doente por cada 48 semanas: (pontuação da CLN2 inicial - última pontuação da CLN2) / (tempo decorrido em unidades de 48 semanas).

<sup>b</sup> Valor  $p$  com base no teste T de uma amostra, comparando a taxa de declínio com o valor 2.

<sup>c</sup> Estimativas positivas indicam declínio clínico; estimativas negativas indicam melhoria clínica.

No estudo em curso 190-202 (segundo dados recolhidos até 3 de junho de 2016), a taxa de declínio em doentes tratados com Brineura, comparada com a do grupo de controlo de história natural (N=42 doentes), continua a demonstrar a durabilidade do efeito do tratamento (ver Figura 2).

**Figura 2: Alteração média na pontuação da CLN2 desde o início do tratamento (Grupo de controlo de história natural vs. doentes tratados com 300 mg de Brineura em semanas alternadas)**



As barras verticais representam o erro padrão da média

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

Linha tracejada: Grupo de controlo de história natural do estudo 190-901

As pontuações de visão e de convulsões, quando combinadas com a pontuação da CLN2 (domínios motor e da linguagem), permanecem estáveis. As medições de volumetria por ressonância magnética mostram atenuação da taxa de perda.

### População pediátrica

É importante iniciar o tratamento em crianças tão cedo quanto possível, embora não tenham sido incluídos doentes com menos de 3 anos de idade no estudo principal.

O estudo 190-203 é um estudo clínico aberto em curso que avalia a segurança e a eficácia em doentes desde o nascimento até aos 18 anos de idade. A posologia baseou-se na análise das diferenças nos valores de massa cerebral em crianças com menos de 3 anos de idade. Até ao momento, os resultados de segurança obtidos em doentes mais jovens parecem consistentes com o perfil de segurança observado em crianças mais velhas. Atualmente, não há dados disponíveis de experiência clínica de Brineura em crianças com menos de 2 anos de idade (ver secção 4.8).

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Brineura em um ou mais subgrupos da população pediátrica na CLN2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da cerliponase alfa foi avaliada em doentes com CLN2 que receberam perfusões intracerebroventriculares de 300 mg durante aproximadamente 4,5 horas uma vez em semanas alternadas.

Todos os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes após a perfusão inicial no dia 1 e após as perfusões na semana 5 e na semana 13, indicando uma aparente ausência de acumulação e de farmacocinética dependente do tempo para a cerliponase alfa no LCR ou no plasma, quando administrada a uma dose de 300 mg em semanas alternadas. Os parâmetros farmacocinéticos no LCR foram avaliados em 17 doentes e encontram-se resumidos na Tabela 5 abaixo. A farmacocinética plasmática da cerliponase alfa foi avaliada em 13 doentes e foram caracterizados os seguintes parâmetros:  $T_{\text{máx.}}$  mediano de 12,0 horas (desde o início da perfusão),  $C_{\text{máx.}}$  média de 1,39 µg/ml e  $AUC_{0-t}$  média de 24,1 µg·hora/ml. Não se verificou qualquer efeito aparente dos ADA do soro ou do LCR na farmacocinética do plasma ou do LCR, respetivamente.

**Tabela 5: Propriedades farmacocinéticas após a primeira perfusão intracerebroventricular (aproximadamente 4 horas de duração) de 300 mg de cerliponase alfa no LCR**

Parâmetro	LCR (N=17) Média (DP)
$T_{\text{máx.}}^*$ , h	4,50 [4,25; 5,75]
$C_{\text{máx.}}$ , µg/ml	1490 (942)
$AUC_{0-t}$ , µg·h/ml	9510 (4130)
$V_d$ , ml	435 (412)
Cl, ml/h	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$ , h	7,35 (2,90)

\*  $T_{\text{máx.}}$  expresso em tempo decorrido desde o início da perfusão de aproximadamente 4 horas e apresentado como mediana [mín.; máx.], tendo ocorrido no primeiro ponto temporal de amostragem depois da perfusão

### Distribuição

O volume de distribuição estimado da cerliponase alfa após perfusão intracerebroventricular de 300 mg ( $V_d = 435$  ml) ultrapassa o volume típico do LCR (100 ml), sugerindo uma distribuição para tecidos fora do LCR. Os elevados rácios entre os valores no LCR e os plasmáticos em termos de  $C_{\text{máx.}}$  e  $AUC_{0-t}$  (aproximadamente 1000 e 400, respetivamente) sugerem que a maior parte da cerliponase alfa administrada permanece no SNC. Não se prevê que a administração intracerebroventricular de cerliponase alfa atinja concentrações terapêuticas no olho, devido ao limitado acesso do LCR às células da retina afetadas e devido à presença da barreira hematorretiniana.

### Eliminação

A cerliponase alfa é uma proteína e espera-se que seja metabolicamente degradada por hidrólise peptídica. Por conseguinte, não se prevê que a farmacocinética da cerliponase alfa seja afetada pelo compromisso da função hepática.

### Excreção

A eliminação renal da cerliponase alfa é considerada uma via menor de depuração.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram gerados dados limitados de segurança pré-clínica da cerliponase alfa a partir de estudos de toxicidade de dose única em macacos e de estudos de dose repetida num modelo canino (raça «dachshund») da ceroidlipofuscinose neuronal infantil tardia clássica tipo 2. Este modelo de doença serviu principalmente para investigar as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas da cerliponase alfa, mas também teve como objetivo avaliar a toxicidade da substância. No entanto, os

resultados destes estudos em cães de raça «dachshund» não podem prever de forma fiável a segurança em humanos, uma vez que mesmo dentro do mesmo estudo o regime de perfusões de cerliponase alfa foi diferente e altamente variável devido a dificuldades relacionadas com o sistema de cateter permanente e devido a reações proeminentes de hipersensibilidade. Adicionalmente, estas investigações incluíram um número muito reduzido de animais, testaram principalmente grupos de dose única e careceram de controlos apropriados. Portanto, o desenvolvimento não clínico é inconclusivo relativamente à segurança clínica da cerliponase alfa. Não foram realizadas investigações de genotoxicidade, carcinogenicidade ou toxicidade reprodutiva.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Brineura e solução de lavagem

Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado  
Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado  
Cloreto de sódio  
Cloreto de potássio  
Cloreto de magnésio hexa-hidratado  
Cloreto de cálcio di-hidratado  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

Utilizar Brineura e a solução de lavagem imediatamente após descongelarem. O conteúdo dos frascos para injetáveis só deve retirado imediatamente antes da utilização. Se não for possível a sua utilização imediata, os frascos para injetáveis não abertos de Brineura ou de solução de lavagem devem ser conservados a temperaturas entre 2 °C e 8 °C e usados dentro de 24 horas.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante um período de até 12 horas à temperatura ambiente (19 – 25 °C). De um ponto de vista microbiológico, os frascos para injetáveis abertos ou medicamentos mantidos em seringas devem ser utilizados imediatamente. Caso não sejam utilizados de imediato, os tempos de utilização e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na posição vertical no congelador (-25 °C a -15 °C).  
Transportar e distribuir congelado (-85 °C a -15 °C).  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco para injetáveis (vidro tipo I) com rolha (borracha butílica), tampa destacável (polipropileno) e selo (alumínio). Brineura tem uma tampa destacável verde e a solução de lavagem tem uma tampa destacável amarela.

Embalagens de três frascos para injetáveis: dois frascos para injetáveis de 10 ml, cada um deles com 150 mg de cerliponase alfa em 5 ml de solução, e um frasco para injetáveis de 10 ml com 5 ml de solução de lavagem.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Brineura deve ser administrado com componentes de perfusão que apresentam características químicas e físicas comprovadamente compatíveis com a administração de Brineura e da solução de lavagem. A administração de Brineura deve ser efetuada através da utilização dos dispositivos de acesso intracerebroventricular com marcação CE e dos componentes descartáveis indicados abaixo, ou de dispositivos e componentes equivalentes.

Os dispositivos de acesso intracerebroventricular comprovadamente compatíveis com Brineura e com a solução de lavagem e utilizados nos estudos clínicos de Brineura incluem: reservatórios Codman HOLTER RICKHAM e HOLTER SALMON-RICKHAM, cateter ventricular Codman e reservatório LCR ventricular Medtronic (com cateter).

Brineura é compatível com componentes de perfusão descartáveis feitos de PVC, PVC (sem DEHP), polietileno, polietersulfona (PES), polipropileno (PP) e PTFE. Nos ensaios clínicos de Brineura foram utilizados os seguintes componentes de perfusão descartáveis com marcação CE:

- Seringas: Braun e BD Luer-Lok
- Sistema de extensão: Linha Fresenius Injectomat®, sistema de extensão Alaris CC, tubo de extensão Vygon Lectro-Cath
- Sistema de extensão com filtro de 0,2 micrómetros: Impromediform GmbH
- Agulha de acesso ao reservatório: Agulhas Deltec GRIPPER

### Preparação para a administração de Brineura e da solução de lavagem

São necessários os seguintes componentes (não fornecidos) para uma administração correta de Brineura e da solução de lavagem (ver Figura 1 na secção 4.2). Todos os componentes de perfusão têm de estar estéreis. Brineura e a solução de lavagem são fornecidos e conservados congelados (ver secção 6.4).

- Uma bomba de perfusão programável com intervalo de administração adequado, exatidão na taxa de administração e alertas de administração incorreta ou oclusão. A bomba tem de ser programável para administrar o medicamento a uma taxa constante de 2,5 ml/h.
- Duas seringas de utilização única compatíveis com o equipamento da bomba. Recomendam-se seringas com capacidade entre 10 e 20 ml.
- Duas agulhas de seringas hipodérmicas de utilização única (21 G, 25,4 mm).
- Um sistema de perfusão de utilização única. Se for necessário, pode ser adicionada uma linha de extensão. Recomenda-se um comprimento de 150 a 206 cm (não exceder 400 cm) e um diâmetro interno de 0,1 cm.
- É necessário um filtro em linha de 0,2 µm. O filtro em linha pode estar integrado no sistema de perfusão. O filtro em linha deve ser colocado o mais próximo possível da agulha de acesso ao reservatório.
- Uma agulha de acesso ao reservatório, não cortante, com calibre 22 ou menor e comprimento sugerido de 16 mm. Consulte as recomendações do fabricante do dispositivo de acesso intracerebroventricular relativas à agulha de acesso ao reservatório.
- Uma seringa descartável estéril vazia (para recolher LCR e verificar a ausência de obstrução).

### Descongelar Brineura e a solução de lavagem

Descongele os frascos para injetáveis de Brineura e o frasco para injetáveis de solução de lavagem à temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos. **Não** descongele nem aqueça os frascos para injetáveis de outro modo. **Não** agite os frascos para injetáveis. Ocorrerá condensação enquanto descongelam. Recomenda-se descongelar os frascos para injetáveis fora da cartonagem.

A solução de Brineura e a solução de lavagem têm de estar completamente descongeladas e ser utilizadas de imediato (ver secção 6.3).

**Não** volte a congelar os frascos para injetáveis nem congele seringas com Brineura ou solução de lavagem.

#### Inspecionar os frascos para injetáveis descongelados de Brineura e de solução de lavagem

Inspeccione os frascos para injetáveis para assegurar-se de que estão totalmente descongelados. A solução de Brineura e a solução de lavagem devem ser límpidas a ligeiramente opalescentes e incolores a amarelo-claras. Os frascos para injetáveis de Brineura podem ocasionalmente conter fibras translúcidas finas ou partículas opacas. Estas partículas que podem estar naturalmente presentes são a cerliponase alfa. Estas partículas são removidas através do filtro em linha de 0,2 µm sem ter um efeito detetável na pureza ou na potência de Brineura.

A solução de lavagem pode conter partículas que se dissolvem quando o frasco para injetáveis estiver totalmente descongelado.

**Não** utilize as soluções se estas estiverem descoloradas ou se outras partículas estranhas estiverem presentes nas soluções.

#### Retirar Brineura

Identifique uma seringa estéril não utilizada com «Brineura» e encaixe uma agulha de seringas. Remova as tampas verdes dos dois frascos para injetáveis de Brineura. Utilizando técnica assética, retire o volume de solução de Brineura correspondente à dose necessária (ver Tabela 1 na secção 4.2) para a seringa estéril identificada com «Brineura». Não dilua Brineura. Não misture Brineura com outro medicamento. Descarte a agulha e os frascos para injetáveis vazios de acordo com as exigências locais.

#### Retirar a solução de lavagem

Determine o volume de solução de lavagem necessário para assegurar a administração completa de Brineura nos ventrículos cerebrais. Calcule o volume da lavagem somando o volume de preparação de todos os componentes da perfusão, incluindo o dispositivo de acesso intracerebroventricular.

Identifique uma seringa estéril não utilizada com «solução de lavagem» e encaixe uma agulha de seringas. Remova a tampa destacável amarela do frasco para injetáveis de solução de lavagem. Utilizando técnica assética, retire a quantidade apropriada de solução de lavagem do frasco para injetáveis para a nova seringa estéril identificada com «solução de lavagem». Descarte a agulha e o frasco para injetáveis com a solução remanescente de acordo com as exigências locais.

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanda



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

EU/1/17/1192/001

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

Data da primeira autorização:

**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. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL 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**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC  
GALLI DRIVE FACILITY,  
46 GALLI DRIVE, NOVATO,  
94949,  
Estados Unidos

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

BioMarin International Limited  
Shanbally  
Ringaskiddy  
Cork  
Co. Cork  
IRLANDA

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão 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/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**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).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de BRINEURA em cada Estado-Membro (EM), o Titular da Autorização de Introdução no Mercado tem de acordar com a Autoridade Nacional Competente (ANC) quais os conteúdos e formatos dos materiais educacionais, incluindo meios de divulgação, modalidades de distribuição, bem como quaisquer outros aspetos da formação.

O Titular da AIM irá garantir que, em cada EM no qual BRINEURA seja comercializado, todos os prestadores de cuidados de saúde que se espera que venham a manusear/administrar o produto irão ter de um programa de formação educacional (isto é, um guia posológico e de administração), destinado a prevenir e/ou minimizar o importante risco identificado como problemas (infecção/bloqueio/deslocação) do dispositivo, contendo informação sobre:

- Como conservar BRINEURA;
- Complicações relacionadas com o dispositivo (isto é, infeções, fugas de conteúdo e/ou falhas do dispositivo; a integridade do dispositivo deve ser confirmada por um neurocirurgião);
- Como preparar BRINEURA e a solução de lavagem;
- Uma descrição detalhada, passo a passo, da perfusão intracerebroventricular de BRINEURA e da administração da solução de lavagem (após a conclusão da perfusão de BRINEURA);
- Como monitorizar os doentes que recebem BRINEURA.

**E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCEPCIONAIS**

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): Estudo 190-501. De forma a avaliar a segurança a longo prazo da cerliponase alfa, incluindo a ocorrência de reações graves de hipersensibilidade e anafilaxia, o Titular da AIM deve apresentar os resultados de um estudo realizado com base em fontes de dados adequadas derivadas de um registo de doentes com ceroidolipofuscinose neuronal Tipo 2 (CLN2).	Relatórios anuais a apresentar como parte da reavaliação anual
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): Estudo 190-203. De forma a continuar a avaliar a eficácia do tratamento no atraso da progressão da CLN2 na escala de avaliação clínica da função motora e da linguagem e de forma a continuar a avaliar a segurança e a tolerabilidade da cerliponase alfa, o Titular da AIM apresentará os resultados do estudo 190-203, incluindo pelo menos 5 doentes com menos de 2 anos de idade.	Julho de 2020

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Brineura 150 mg solução para perfusão  
cerliponase alfa

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

Cada frasco para injetáveis de Brineura contém 150 mg de cerliponase alfa em 5 ml de solução (30 mg/ml)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes de Brineura e da solução de lavagem:

Fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado;

Dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado;

Cloreto de sódio;

Cloreto de potássio;

Cloreto de magnésio hexa-hidratado;

Cloreto de cálcio di-hidratado;

Água para preparações injetáveis;

Consultar o folheto informativo para mais informações

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução para perfusão

Dois frascos para injetáveis de Brineura

Um frasco para injetáveis de solução de lavagem

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Apenas para utilização única

Descongelar à temperatura ambiente e utilizar imediatamente.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intracerebroventricular

**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.:

Frascos para injetáveis abertos ou produtos em seringas devem ser utilizados imediatamente. Os tempos de utilização e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na posição vertical no congelador ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Transportar e distribuir congelado ( $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

**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**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanda

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

EU/1/17/1192/001

**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.



<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO –CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
---

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC:

SN:

NN:

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

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

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

Brineura 150 mg solução para perfusão  
cerliponase alfa  
Via intracerebroventricular

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

150 mg/5 ml

**6. OUTROS**

Descongelar antes de usar.  
Administrar Brineura antes da solução de lavagem.

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

**FRASCO PARA INJETÁVEIS**

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

Solução de lavagem de Brineura  
Via intracerebroventricular

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

5 ml

**6. OUTROS**

Descongelar antes de usar.  
Administrar a solução de lavagem após Brineura.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Brineura 150 mg solução para perfusão** cerliponase alfa

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se você ou o seu filho tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Brineura e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Brineura lhe ser administrado ou ao seu filho
3. Como Brineura é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Brineura
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Brineura e para que é utilizado**

Brineura contém a substância ativa cerliponase alfa, que pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como terapêuticas de substituição enzimática. É utilizado para tratar doentes com ceroidolipofuscinose neuronal tipo 2 (CLN2), também conhecida como deficiência de tripeptidil peptidase 1 (TPP1).

As pessoas com CLN2 não possuem ou possuem muito poucas enzimas chamadas TPP1 e isto faz com que haja uma acumulação de substâncias designadas por materiais de depósito lisossómico. Em pessoas com CLN2, estes materiais acumulam-se em determinadas partes do corpo, principalmente no cérebro.

#### **Como funciona Brineura**

Este medicamento substitui a enzima que está em falta, a TPP1, o que minimiza a acumulação dos materiais de depósito lisossómico. Este medicamento atua para retardar a progressão da doença.

#### **2. O que precisa de saber antes de Brineura lhe ser administrado ou ao seu filho**

##### **Não utilize Brineura:**

- Se você ou o seu filho teve reações alérgicas potencialmente fatais à cerliponase alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) e se estas reações continuam a ocorrer quando a cerliponase alfa é administrada de novo.
- Se você ou o seu filho tem um dispositivo implantado para drenar os fluidos cerebrais excedentes.
- Se você ou seu filho apresenta atualmente problemas ou sinais de infeção relacionados com o dispositivo. O seu médico pode decidir continuar com o tratamento logo que os problemas ou sinais de infeção relacionados com o dispositivo estejam resolvidos.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico antes de Brineura lhe ser administrado ou ao seu filho.

- Você ou o seu filho poderá ter problemas com o dispositivo implantado utilizado durante o tratamento com Brineura (ver secção 4 «Efeitos secundários possíveis»), incluindo infeções ou uma falha no dispositivo. O tratamento poderá ser interrompido se o dispositivo tiver de ser substituído ou até a infeção desaparecer. Fale com seu médico se tem alguma dúvida sobre o dispositivo.
- São possíveis reações alérgicas potencialmente fatais com Brineura. O seu médico irá proceder à sua monitorização ou à monitorização do seu filho relativamente a sintomas de reações alérgicas potencialmente fatais como urticária, comichão ou rubor, inchaço nos lábios, na língua e/ou na garganta, falta de ar, rouquidão, lábios ou pontas dos dedos roxas, baixo tónus muscular, desmaio ou incontinência.
- Antes, durante e após o tratamento, o seu médico irá avaliar em si ou no seu filho a frequência cardíaca, a tensão arterial, a frequência respiratória e a temperatura. O médico poderá optar por efetuar monitorização adicional se for necessário.
- A cada 6 meses, o seu médico irá avaliar a existência de atividades elétricas anormais (ECG). Se você ou o seu filho tiver história de problemas cardíacos, o seu médico ou enfermeiro vai monitorizar a atividade cardíaca durante todas as perfusões.
- O seu médico poderá enviar para análise amostras de fluido cerebral para verificar se há sinais de infeção.
- Brineura não foi administrado em doentes com doença avançada no momento do início do tratamento nem em crianças com menos de 2 anos de idade. O seu médico irá discutir consigo se o tratamento com Brineura é adequado para si ou o seu filho.

### **Outros medicamentos e Brineura**

Informe o seu médico se você ou o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento.

Não deve receber Brineura durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. Não se sabe se Brineura é ou não excretado no leite materno humano. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Brineura. Não se sabe se Brineura tem impacto na fertilidade humana.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Desconhece-se se Brineura terá impacto sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Consulte o seu médico.

### **Brineura contém sódio:**

Cada frasco para injetáveis contém 44 mg de sódio. Isto deve ser tido em consideração em doentes com uma dieta restrita em sódio.

## **3. Como Brineura é administrado**

Você ou o seu filho terá de se submeter a uma cirurgia para implantar o dispositivo que administra Brineura. O dispositivo ajuda o medicamento a chegar a uma parte específica do cérebro.

Brineura será administrado num hospital ou numa clínica por um médico com experiência na administração de medicamentos de uso intracerebroventricular (perfusão para o fluido cerebral).

Brineura não foi administrado em doentes com idade inferior a 2 anos nem superior a 8 anos (no início do ensaio clínico). Há uma experiência limitada em alguns doentes com 2 anos de idade.

A dose recomendada de Brineura depende da sua idade ou da idade do seu filho e é administrada em semanas alternadas da seguinte forma:

- menos de 6 meses: 100 mg
- a partir dos 6 meses até menos de 1 ano: 150 mg
- a partir de 1 ano até menos de 2 anos: 200 mg (4 primeiras doses), 300 mg (todas as restantes doses)
- 2 anos ou mais: 300 mg

O seu médico poderá ajustar a sua dose ou a dose do seu filho ou a duração da administração do medicamento se a perfusão não for tolerada, se houver uma reação alérgica ou se houver um possível aumento da pressão no cérebro.

O medicamento é bombeado lentamente através do dispositivo implantado. Após a administração do medicamento, é aplicada uma perfusão mais curta de uma solução para que Brineura não fique retido no equipamento de perfusão, garantindo assim que a dose total atinge o cérebro. O medicamento e a solução serão administrados ao longo de aproximadamente 2 a 4 horas e 30 minutos de acordo com a sua dose ou com a dose do seu filho. O seu médico poderá diminuir a dose ou a velocidade da perfusão com base na sua resposta durante o tratamento.

Antes de cada tratamento com Brineura, o seu médico poderá dar-lhe a si ou ao seu filho medicamentos como antipiréticos para baixar a febre ou anti-histamínicos para tratar reações alérgicas com vista a reduzir os efeitos secundários que podem ocorrer durante ou logo após o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

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

Fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro se sentir qualquer um dos seguintes efeitos:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- febre
- vômitos
- sensação de irritabilidade
- convulsões
- reações que podem ocorrer durante ou logo após administrar o medicamento, como por exemplo urticária, comichão ou rubor, inchaço nos lábios, na língua e/ou na garganta, falta de ar, rouquidão, lábios ou pontas dos dedos roxas, baixo tônus muscular, desmaio ou incontinência.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- infeções bacterianas relacionadas com o dispositivo
- ritmo cardíaco mais lento
- funcionamento incorreto do dispositivo devido a bloqueio detetado durante a preparação para perfusão

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- deslocação do dispositivo e funcionamento incorreto durante a preparação para a perfusão

Este medicamento poderá causar outros efeitos secundários:

Efeitos secundários muito frequentes:

- dor de cabeça

- níveis proteicos aumentados ou diminuídos no fluído cerebral
- resultados anormais de atividade elétrica do coração (ECG)
- aumento da contagem de células no líquido cefalorraquidiano detetado na monitorização laboratorial
- infecção do nariz ou garganta (constipação)
- problema com a agulha (a agulha de perfusão sai do dispositivo implantado)

Efeitos secundários frequentes:

- dor
- erupção cutânea
- urticária
- cabeça caída (de forma que o queixo cai em direção ao peito)
- dor no estômago
- fuga do dispositivo
- bolhas na boca ou na língua
- inchaço ou vermelhidão da pálpebra e da parte branca do olho
- sensação de nervosismo
- perturbações do estômago ou intestinos

### **Comunicação de efeitos secundários**

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

## **5. Como conservar Brineura**

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis e na cartongem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na posição vertical no congelador (-25 °C a -15 °C). Transportar e distribuir congelado (-85 °C a -15 °C). Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A solução de Brineura e a solução de lavagem devem ser utilizadas de imediato. O conteúdo dos frascos para injetáveis só deve ser retirado imediatamente antes da utilização. Se não for possível a sua utilização imediata, os frascos para injetáveis não abertos de Brineura ou de solução de lavagem devem ser conservados a temperaturas entre 2 °C e 8 °C e usados dentro de 24 horas.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante um período de até 12 horas à temperatura ambiente (19 – 25 °C). De um ponto de vista microbiológico, os frascos para injetáveis abertos ou medicamentos mantidos em seringas devem ser utilizados imediatamente. Caso não sejam utilizados de imediato, os tempos de utilização e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

O seu médico ou farmacêutico são responsáveis por armazenar Brineura. Também são responsáveis pela eliminação de qualquer porção de Brineura não utilizada.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Brineura**

- A substância ativa é a cerliponase alfa. Cada frasco para injetáveis de Brineura contém 150 mg de cerliponase alfa em 5 ml de solução. Cada mililitro da solução para perfusão contém 30 mg de cerliponase alfa.



- Os outros componentes de Brineura e da solução de lavagem são: fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado, dihidrogenofosfato de sódio mono-hidratado, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio hexa-hidratado, cloreto de cálcio di-hidratado e água para preparações injetáveis (ver secção 2 «Brineura contém sódio»).

#### **Qual o aspeto de Brineura e conteúdo da embalagem**

Brineura e a solução de lavagem são soluções para perfusão. As soluções são límpidas a ligeiramente opalescentes, incolores a amarelo-claras. A solução de Brineura pode ocasionalmente conter fibras translúcidas finas ou partículas opacas.

Tamanho da embalagem: 3 frascos para injetáveis (dois frascos para injetáveis de Brineura e um frasco para injetáveis de solução de lavagem), cada um com 5 ml de solução.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irlanda

#### **Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.**

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

#### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

#### **Anexo IV**

**Conclusões relativas à concessão da autorização de introdução no mercado em circunstâncias excepcionais apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos**

### **Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:**

- **Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.