

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.

*Produzida em células de ovário de mamífero, nomeadamente de *hamster* chinês.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis contém 17,4 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 é 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

Em estudos clínicos, o tratamento com Brineura foi iniciado em crianças com idade entre 1 e 9 anos. Não existem dados clínicos disponíveis para crianças com menos de 1 ano 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. O tratamento deve ser baseado nos benefícios e nos riscos para cada doente individual, conforme a avaliação do médico. É importante iniciar o tratamento dos doentes tão cedo quanto possível.

A posologia selecionada para os doentes é baseada na idade no momento do tratamento e deve ser ajustada em conformidade (ver Tabela 1).

Tabela 1: Dose e volume de Brineura

Grupos etários	Dose total administrada em semanas alternadas (mg)	Volume de solução de Brineura (ml)
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 asséptica 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 o medicamento 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 do medicamento e da solução de lavagem é de 2,5 ml/hora. O tempo de perfusão total, que inclui a perfusão do medicamento 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. Não administre Brineura se houver sinais e sintomas de fugas agudas, falhas ou infeções relacionadas com o dispositivo de acesso intracerebroventricular (ver secções 4.3 e 4.4).
5. Prepare o couro cabeludo para a perfusão intracerebroventricular com técnica asséptica 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.

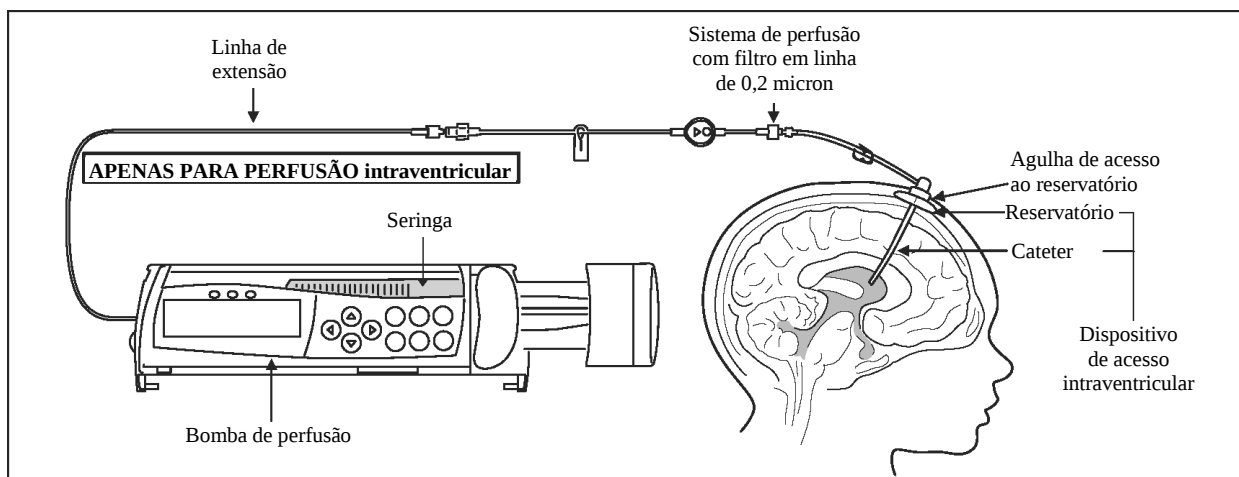


Figura 1: Configuração do sistema de perfusão

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 secções 4.2 e 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Complicações relacionadas com o dispositivo

Brineura tem de ser administrado com técnica asséptica para reduzir o risco de infeção. Foram observadas infeções relacionadas com o dispositivo de acesso intracerebroventricular, incluindo infeções subclínicas e meningite, em doentes tratados com Brineura (ver secção 4.8). A meningite pode apresentar-se com os seguintes sintomas: febre, dores de cabeça, rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náuseas, vómitos e alteração do estado mental. As amostras de LCR devem ser enviadas rotineiramente para análise a fim de detetar infeções subclínicas do dispositivo. Em estudos clínicos, 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. Os sinais frequentes de fuga do dispositivo e falha do dispositivo incluem inchaço, eritema do couro cabeludo, extravasamento de fluido ou abaulamento do couro cabeludo em torno ou acima do dispositivo de acesso intracerebroventricular. No entanto, estes sinais também podem ocorrer no contexto de infeções relacionadas com o dispositivo.

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 secções 4.2 e 4.3). Os sinais e sintomas de infeções relacionadas com o dispositivo podem não ser aparentes e, por este motivo, as amostras de LCR devem ser enviadas rotineiramente para análise a fim de detetar infeções subclínicas do dispositivo. 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.

Ocorre degradação material do reservatório do dispositivo de acesso intracerebroventricular após longos períodos de utilização, de acordo com os resultados preliminares dos testes funcionais e as observações em ensaios clínicos com aproximadamente 4 anos de utilização. Em dois casos clínicos, os dispositivos de acesso intracerebroventricular não apresentaram sinais de falha na altura da perfusão; no entanto, após a remoção, a degradação material dos dispositivos era aparente e consistente com os dados dos testes funcionais dos dispositivos de acesso intracerebroventricular. Os dispositivos de acesso foram substituídos e os doentes retomaram o tratamento com Brineura. A substituição do dispositivo de acesso deverá ser ponderada antes de atingir os 4 anos de administração regular de Brineura. No entanto, deve sempre assegurar-se que o dispositivo de acesso intracerebroventricular é utilizado conforme estipulado pelo fabricante do respetivo dispositivo médico.

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).

Reações anafiláticas

Foram reportados casos de reações anafiláticas com Brineura. Como medida de precaução, devem estar prontamente disponíveis cuidados médicos apropriados durante a administração de Brineura. Se ocorrer uma reação anafilática, a perfusão deve ser descontinuada imediatamente e o tratamento médico adequado deve ser iniciado. Os doentes devem ser observados atentamente durante e após a perfusão. Se ocorrer anafilaxia, deve-se proceder com cautela ao realizar nova administração.

Teor de sódio e potássio

Este medicamento contém 17,4 mg de sódio por frasco para injetáveis de Brineura e de solução de lavagem, equivalente a 0,87% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

População pediátrica

Existem dados limitados em doentes com progressão avançada da doença no momento da iniciação do tratamento e não estão disponíveis dados clínicos em crianças com menos de 1 ano de idade. Os recém-nascidos poderão apresentar uma redução da integridade da barreira hematoencefálica. Em crianças com menos de 3 anos de idade, a exposição acrescida ao medicamento nas zonas periféricas não esteve associada com uma alteração clara do perfil de segurança (ver secções 4.8, 5.2).

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 a utilização de cerliponase alfa em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de reprodução com cerliponase alfa em animais. Desconhece-se se cerliponase alfa 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 existe informação suficiente sobre a excreção de cerliponase alfa/metabolitos no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Brineura.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade 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 cerliponase alfa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas descritas nesta secção foram avaliadas em 38 doentes com CLN2 que receberam pelo menos uma dose de Brineura em estudos clínicos com duração de até 309 semanas ou durante a experiência pós-comercialização. As reações adversas observadas com maior frequência (>20%) durante os ensaios clínicos com Brineura incluem pirexia, convulsões, baixos níveis de proteínas no LCR, anomalias no ECG, vômitos, problemas de agulha, infeções relacionadas com o dispositivo 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10\,000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Frequência de reações adversas com Brineura

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	MedDRA Termo preferido	Frequência
Infeções e infestações	Infeção relacionada com o dispositivo ^a Meningite	Muito frequente Desconhecida
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade Reação anafilática	Muito frequente Frequente
Perturbações do foro psiquiátrico	Irritabilidade	Muito frequente
Doenças do sistema nervoso	Eventos convulsivos ^b Dores de cabeça Pleocitose no LCR	Muito frequente Muito frequente Muito frequente
Cardiopatias	Bradicardia	Frequente
Doenças gastrointestinais	Vômito Anomalia gastrointestinal	Muito frequente Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea Urticária	Frequente Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia ^c Sensação de nervosismo Irritação no local do dispositivo médico	Muito frequente Frequente Frequente

MedDRA Classes de sistemas de órgãos	MedDRA Termo preferido	Frequência
Exames complementares de diagnóstico	Proteínas no LCR aumentadas Anomalias do ECG Proteínas no LCR diminuídas	Muito frequente Muito frequente Muito frequente
Problemas relacionados com o medicamento	Problemas de dispositivo: Dispositivo não estanque Problema de agulha ^d Mau funcionamento do dispositivo Oclusão do dispositivo ^e Avaria do dispositivo Deslocação do dispositivo ^f	Muito frequente Muito frequente Muito frequente Frequente Frequente Frequente Desconhecida

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*

^b 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

^c Pirexia inclui os termos preferenciais «pirexia» e «temperatura corporal aumentada» combinados.

^d Deslocação da agulha de perfusão.

^e Fluxo do cateter obstruído.

^f Não ocorreu deslocação do dispositivo em ensaios clínicos.

Descrição de reações adversas selecionadas

Convulsões

As convulsões são uma manifestação frequente da CLN2, sendo espectável que ocorram nesta população. Nos estudos clínicos, 31 dos 38 (82%) doentes 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. No geral, 4% 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 19 dos 38 (50%) doentes tratados com Brineura. Ocorreram reações de hipersensibilidade graves (grau 3 de acordo com os CTCAE) em 6 doentes e nenhum doente descontinuou o tratamento. Foram reportadas reações de hipersensibilidade em 5 dos 8 (63%) doentes < 3 anos de idade, comparativamente a 14 dos 30 (47%) doentes ≥ 3 anos de idade. 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.

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.

Imunogenicidade

Foram detetados com muita frequência anticorpos antifármaco (ADA) no soro e no LCR. Não foram observadas evidências de um efeito dos ADA sobre a farmacocinética, a eficácia ou a segurança. No entanto, os dados são limitados.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia de Brineura foram avaliadas em três estudos clínicos abertos, que incluíram um total de 38 doentes com CLN2 com idades entre 1 e 9 anos no início do tratamento, comparativamente a 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 (referida como a pontuação ML da escala de avaliação clínica da CLN2). 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: Pontuação motora-linguagem – Escala de avaliação clínica na CLN2

Domínio	Pontuação	Classificação
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.

Domínio	Pontuação	Classificação
	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 estudo principal 190-201, no total, 24 doentes, com idades compreendidas entre os 3 e os 9 anos no início do tratamento, foram tratados com Brineura 300 mg em semanas alternadas. Entre estes, 23 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 ML média inicial 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).

No total, 20 de 23 doentes (87%) que receberam Brineura durante 48 semanas não tiveram um declínio não revertido de 2 pontos, comparativamente ao declínio previsível de 2 pontos por 48 semanas 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 ML, 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.

Os 23 doentes concluíram o estudo 190-201 e avançaram para o estudo de extensão 190-202, no qual receberam tratamento com 300 mg de Brineura em semanas alternadas, durante um período total de 288 semanas. Os resultados da eficácia dos estudos 190-201 e 190-202 foram agrupados e 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. O tempo mediano até obter um declínio não revertido de 2 pontos ou uma pontuação ML de 0 nos doentes tratados com Brineura ($N = 23$) foi de 272 semanas, comparativamente a 49 semanas no grupo de controlo de história natural ($N = 42$) (razão de risco de 0,14; IC de 95%, 0,06 a 0,33; $p = 0,0001$). O tempo mediano até obter uma pontuação ML de 0, assinalando uma perda total da capacidade ambulatoria e de comunicação, não foi alcançado nos doentes tratados com Brineura, comparativamente a ser alcançado às 109 semanas no grupo de controlo de história natural (razão de risco de 0,01; IC de 95%, 0,00 a 0,08; $p = 0,0001$).

Uma análise exploratória da sobrevida mostrou que a idade mediana estimada na altura da morte no grupo de controlo de história natural foi de 10,4 anos; IC de 95%, 9,5 a 12,5 anos. Não ocorreram mortes nos doentes tratados com Brineura durante o estudo e a idade mediana (mín., máx.) na última avaliação foi de 10,3 (7,8; 13,1) anos ($N = 23$).

A taxa média de declínio nos doentes tratados com 300 mg de Brineura em semanas alternadas foi de 0,38 pontos por 48 semanas. Quando comparada com a taxa de declínio estimada na história natural da doença de 2,13 pontos por 48 semanas, 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) ^a	Participantes dos estudos 190-201/202 Global (N = 23)	Grupo de controlo de história natural (N = 42)	Valor <i>p</i> ^b
Média (DP)	0,38 (0,499) ^c	2,13 (0,952) ^c	< 0,0001
Mediana	0,30	2,08	
Min., máx.	0,00; 2,18	0,45; 4,27	
Limites do IC de 95%	0,16; 0,59	1,84; 2,43	

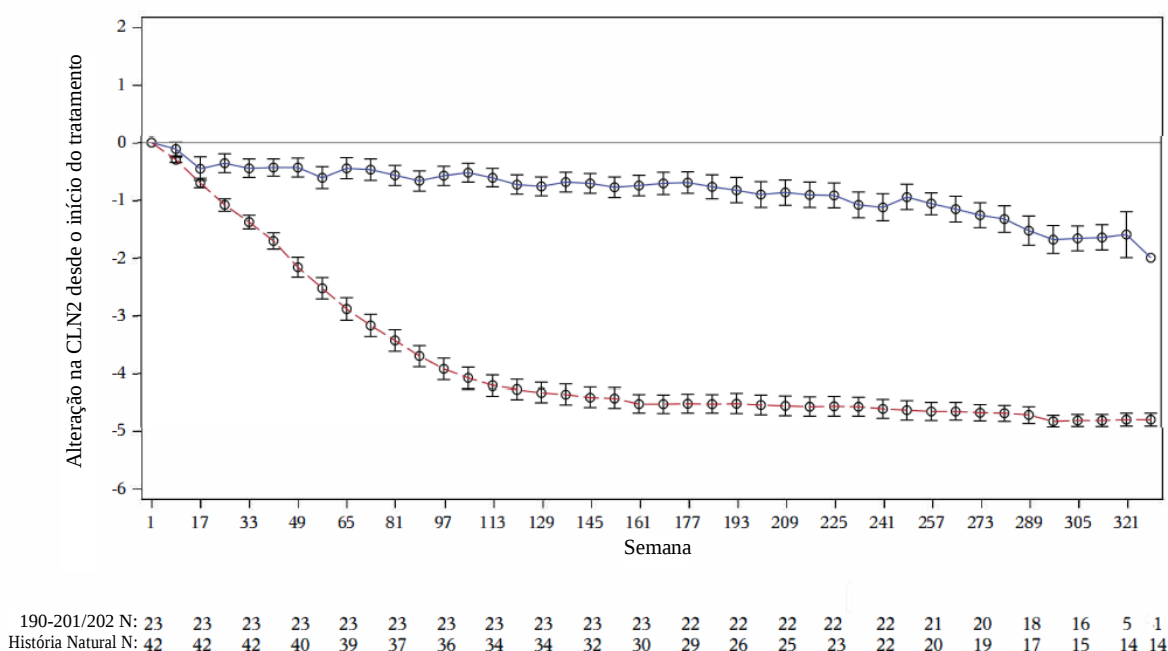
^a Taxa de declínio do doente por cada 48 semanas: (pontuação da CLN2 inicial - última pontuação da CLN2) / (tempo decorrido em unidades de 48 semanas).

^b Valor *p* com base no teste T de uma amostra, comparando a taxa de declínio com o valor 2.

^c Estimativas positivas indicam declínio clínico; estimativas negativas indicam melhoria clínica.

A alteração média desde o início do tratamento estimada em doentes tratados com Brineura, comparada com a do grupo de controlo de história natural (N=42 doentes), demonstrou atenuação da progressão da doença e a durabilidade do efeito do tratamento até à última avaliação (semana 321) (ver Figura 2).

Figura 2: Alteração média desde o início do tratamento na pontuação motora-linguagem de 0–6 pontos (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 medições de volumetria por ressonância magnética mostram atenuação da taxa de perda.

No estudo 190-203, no total, 14 doentes com CLN2 com idades entre 1 e 6 anos no início do tratamento (8 de 14 com menos de 3 anos de idade) foram tratados com Brineura durante até 142,6 semanas (1 doente abandonou o estudo para receber tratamento pela via comercial) e um seguimento de segurança durante 24 semanas. A pontuação ML média (DP) no início do tratamento foi de 4,6 (1,69), com um intervalo entre 1 e 6.

Os doentes tratados com Brineura foram equiparados com comparadores da história natural em termos de idade, pontuação motora-linguagem para a CLN2 e genótipo agrupado. A taxa de declínio média ($\pm$ DP) na pontuação ML foi de 0,15 (0,243) pontos por 48 semanas para os doentes tratados com Brineura equiparados ($N = 12$) e de 1,30 (0,857) pontos por 48 semanas para os comparadores da história natural equiparados ($N = 29$). Foi observada uma diferença média de 1,15 pontos (SE 0,174); IC de 95% 0,80; 1,50 pontos na taxa de declínio entre os grupos; $p = 0,0001$).

O tempo mediano até obter um declínio não revertido de 2 pontos ou uma pontuação de 0 nos doentes tratados com Brineura não foi alcançado até à última avaliação (semana 169), comparativamente a ser alcançado às 103 semanas nos comparadores da história natural (razão de risco de 0,091; IC de 95%, 0,021; 0,393; $p = 0,0001$). O tempo mediano até obter uma pontuação ML de 0 não foi alcançado nos doentes tratados com Brineura, comparativamente a ser alcançado às 163 semanas nos comparadores da história natural equiparados (razão de risco de 0,00; IC de 95%, 0,00; 0,00; $p = 0,0032$). No total, 10 de 12 (83%) doentes tratados apresentaram menos de 2 pontos de declínio na escala ML, entre o início do tratamento e a última avaliação. Oito doentes (67%) não apresentaram progressão clínica na escala ML, dois (17%) perderam um único ponto e 2 (17%) perderam 2 pontos. Nenhum dos doentes tratados alcançou uma pontuação ML de zero, comparativamente a 10 de 29 (34%) dos comparadores da história natural equiparados.

Nos doentes com menos de 3 anos de idade, a taxa de declínio média (DP) na escala ML foi de 0,04 (0,101) pontos por 48 semanas para os doentes tratados equiparados ($N = 8$), comparativamente a 1,09 (0,562) pontos por 48 semanas para os comparadores da história natural equiparados ($N = 20$) (diferença de 1,05 pontos; $p = 0,0001$). Sete dos doentes tratados com menos de 3 anos de idade, com uma pontuação ML de 6 no início do tratamento, permaneceram com uma pontuação ML de 6 na última medição, o que representa marcha e linguagem de modo geral normais. Três destes 7 doentes permaneceram sem outros sintomas de CLN2 até à semana 145, de acordo com a escala de avaliação da CLN2, a imagiologia cerebral e os acontecimentos adversos, enquanto todos os comparadores equiparados tornaram-se sintomáticos. Nesta população, os doentes tratados com Brineura mostraram um atraso no surgimento dos sintomas.

Circunstâncias excecionais

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 anualmente à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível 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 horas (desde o início da perfusão), $C_{\text{máx}}$, média de 1,39 $\mu\text{g/ml}$ e AUC_{0-t} média de 24,1 $\mu\text{g}\cdot\text{hora/ml}$. 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]
$C_{\text{máx}}$, $\mu\text{g/ml}$	1490 (942)
AUC_{0-t} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	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 sistema nervoso central. 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.

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

População pediátrica entre os 0 e 3 anos

Foi administrada cerliponase alfa a doentes pediátricos com CLN2, com idades entre 1 e < 2 anos ($N = 2$) e entre 2 e < 3 anos ($N = 6$), de acordo com o regime posológico pediátrico recomendado durante até 144 semanas. A exposição no LCR mostrou-se dentro do intervalo caracterizado como sendo seguro e eficaz no estudo principal. A exposição no plasma tendeu a ser maior em doentes mais novos, comparativamente ao intervalo caracterizado no estudo principal. No entanto, a maior exposição no plasma não esteve associada com alterações claras no perfil de segurança. Não existem dados farmacocinéticos sobre doentes com menos de 1 ano de idade.

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 solução para perfusão 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 pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Utilizar Brineura e a solução de lavagem imediatamente após descongelarem. O medicamento só deve ser retirado dos frascos para injetáveis não abertos 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 no frigorífico (2 °C – 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 °C – 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).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Transporte dos frascos para injetáveis

Transportar e distribuir congelado (-85 °C a -15 °C).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Brineura solução para perfusão e solução de lavagem

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

Tamanho da embalagem:

Cada embalagem contém dois frascos para injetáveis, cada um deles com 150 mg de cerliponase alfa em 5 ml de solução para perfusão, e um frasco para injetáveis 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.

Brineura é compatível com dispositivos de acesso intracerebroventricular constituídos por uma cúpula de silicone com uma base em aço inoxidável ou polipropileno que é fixada a um cateter de silicone.

Brineura é compatível com componentes de perfusão descartáveis feitos de PVC, PVC (sem DEHP), polietileno, polietersulfona (PES), polipropileno (PP) e PTFE.

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 cm 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

Inspecione os frascos para injetáveis para assegurar-se de que estão totalmente descongelados. A solução de Brineura deve ser límpida a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-clara. 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. A solução de lavagem deve ser límpida e incolor.

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.

Eliminação

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: 30 de maio de 2017

Data da última renovação: 28 de março de 2022

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

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irlanda

Nome e endereço do fabricante responsável 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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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.

**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 (AIM) 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 autorização de introdução no mercado 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:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): Estudo 190-504. De forma a avaliar a segurança a longo prazo da cerliponase alfa, incluindo a ocorrência de reações graves de hipersensibilidade e reações anafiláticas, 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

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 SUBSTÂNCIA ATIVA

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

150 mg/5 ml

Dois frascos para injetáveis de 5 ml de Brineura solução para perfusão

Um frasco para injetáveis de 5 ml de solução de lavagem

5. MODO E VIA 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 (-25 °C a -15 °C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Transportar e distribuir congelado (-85 °C a -15 °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 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.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

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

FRASCO PARA INJETÁVEIS (Brineura solução para perfusão)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA 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 (solução de lavagem)

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA 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 doente

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 indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de este medicamento ser administrado a si ou ao seu filho, 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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 indesejáveis possíveis»), incluindo infecções ou uma falha no dispositivo. Os sinais de que você ou o seu filho pode ter uma infecção incluem febre, dores de cabeça, rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náuseas, vômitos e alteração do estado mental. Os sinais de problemas com o dispositivo incluem inchaço, vermelhidão do couro cabeludo, fuga de fluido do dispositivo e abaulamento do couro cabeludo. O tratamento poderá ser interrompido se o dispositivo tiver de ser substituído ou até a infecção desaparecer. No espaço de 4 anos de utilização, o seu médico poderá determinar que é necessário substituir o dispositivo de acesso. Fale com seu médico se tem alguma dúvida sobre o dispositivo.
- São possíveis reações alérgicas potencialmente fatais (reações anafiláticas) com este medicamento. 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, arrepios, ritmo cardíaco acelerado, falta de ar, rouquidão, lábios ou pontas dos dedos roxas, baixo tônus muscular, desmaio, diarreia ou incontinência. Procure auxílio médico imediatamente se estes sintomas ocorrerem.
- 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 infecção.
- Este medicamento não foi administrado em doentes com doença avançada no momento do início do tratamento nem em crianças com menos de 1 ano 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 este medicamento durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. Não se sabe se este medicamento é nocivo para o feto.

Não deve receber este medicamento se estiver a amamentar. Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno humano.

Não se sabe se este medicamento tem impacto na fertilidade humana.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Brineura contém sódio e potássio

Este medicamento contém 17,4 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,87% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

3. Como Brineura é administrado

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

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

Este medicamento não foi administrado em doentes com idade inferior a 1 ano nem superior a 9 anos (no início do ensaio clínico).

A dose recomendada deste medicamento 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 este medicamento, 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 indesejáveis 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 indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, 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 indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- 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.
- infeções bacterianas relacionadas com o dispositivo

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

- reação alérgica grave (reações anafiláticas).

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

- inflamação do cérebro (meningite) devido a infecção relacionada com o dispositivo.

Este medicamento poderá causar outros efeitos indesejáveis:

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

- febre
- vômitos
- sensação de irritabilidade
- dor de cabeça
- níveis proteicos aumentados ou diminuídos no fluido cerebral, detetado na monitorização laboratorial
- resultados anormais de atividade elétrica do coração (ECG)
- aumento da contagem de células no líquido cefalorraquidiano detetado na monitorização laboratorial
- funcionamento incorreto do dispositivo devido a bloqueio detetado durante a preparação para perfusão
- fuga do dispositivo
- problema com a agulha (a agulha de perfusão sai do dispositivo implantado).

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

- ritmo cardíaco mais lento
- erupção cutânea
- urticária
- avaria do dispositivo
- irritação no local do dispositivo
- sensação de nervosismo
- perturbações do estômago ou intestinos.

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

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

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar 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 cartonagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

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

A solução de Brineura e a solução de lavagem devem ser utilizadas de imediato. O medicamento só deve ser retirado dos frascos para injetáveis não abertos 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 no frigorífico (2 °C – 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 °C – 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 solução para perfusão 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 e potássio»).

Qual o aspeto de Brineura e conteúdo da embalagem

Brineura e a solução de lavagem são soluções para perfusão. Brineura solução para perfusão é uma solução límpida a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo-clara, podendo ocasionalmente conter fibras translúcidas finas ou partículas opacas. A solução de lavagem é límpida e incolor.

Tamanho da embalagem: cada embalagem contém dois frascos para injetáveis de Brineura solução para perfusão 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

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 analisar todos os anos, 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.