

BRINEURA[®]
alfacerliponase

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Solução para infusão
30 mg/mL

Brineura®

alfacerliponase

APRESENTAÇÃO

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

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

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

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia de **Brineura** foram avaliadas em um estudo clínico aberto, com escalonamento de dose (190-201) e um estudo de longo prazo em andamento (190-202) em pacientes com a doença CLN2 em comparação aos pacientes com CLN2 não tratados de um banco de dados de história natural (grupo controle de história natural). Esses estudos utilizaram as funções motora e de linguagem de uma escala de avaliação clínica específica da doença (vide Tabela 1) para avaliar a sua evolução. Cada função engloba pontuações de 3 (aparentemente normal) a 0 (profundamente prejudicado), para uma

pontuação total possível de 6, com decréscimos unitários que representam eventos importantes na perda das funções de marcha e fala previamente alcançadas.

Tabela 1: Escala de avaliação clínica da CLN2

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

Um total de 24 pacientes, com idades entre 3 e 8 anos, foram tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas. No estudo 190-201, 23 pacientes foram tratados por 48 semanas (1 paciente se retirou após a semana 1 devido à incapacidade de continuar com os procedimentos do estudo). A pontuação média da escala de avaliação clínica da CLN2 no início do estudo foi de 3,5 (desvio padrão (DP) 1,20), com uma variação de 1 a 6; não foram estudados pacientes com progressão avançada da doença (critérios de inclusão: progressão leve a moderada da doença CLN2). Todos os 23 pacientes concluíram o estudo 190-201 e continuaram no estudo de extensão 190-202 em andamento, sendo tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas até um máximo de 124 semanas.

Os achados dos estudos 190-201 e 190-202 foram comparados com um grupo controle de história natural que incluiu pacientes que atenderam aos critérios de inclusão para os

estudos 190-201 e 190-202. Os resultados do grupo controle de história natural demonstram que a CLN2 é uma doença neurodegenerativa de progressão rápida com declínio previsível da função motora e de linguagem, com uma taxa média estimada de declínio na pontuação da CLN2 de 2 pontos em 48 semanas.

O efeito do tratamento em pacientes que receberam **Brineura** foi avaliado utilizando-se a escala de avaliação clínica da CLN2, e os resultados foram comparados com o declínio previsto de 2 pontos em 48 semanas no grupo controle de história natural. No estudo 190-201, 20 dos 23 (87%) pacientes que receberam **Brineura** durante 48 semanas não apresentaram declínio irreversível de 2 pontos comparado ao declínio esperado na população de pacientes não tratados ($p = 0,0002$; teste binomial presumindo $p_0 = 0,50$). Um total de 15 dos 23 (65%) pacientes não apresentaram declínio geral da pontuação da CLN2, independentemente da pontuação no início do estudo, e 2 desses 15 pacientes aumentaram sua pontuação em um ponto durante o período de tratamento. Cinco pacientes tiveram uma diminuição de um único ponto, e 3 pacientes sofreram uma diminuição de 2 pontos. A proporção de pacientes com uma diminuição menor que 2 pontos (87%) permaneceu inalterada entre o estudo inicial 190-201 de 48 semanas e o estudo de extensão 190-202 de 96 semanas e demonstrou a durabilidade do efeito do tratamento (vide Figura 1).

No estudo 190-201, a taxa média de declínio nos pacientes tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas foi de 0,40 pontos em 48 semanas. Em comparação com a taxa de declínio esperada com base na história natural, os resultados do estudo são estatisticamente significativos ($p < 0,0001$) (vide Tabela 2). O efeito observado do tratamento foi considerado clinicamente significativo com base na história natural da CLN2 não tratada.

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

| Taxa de declínio (pontos/48 semanas) ^a | Total (n = 23) | Valor de p^b |
|---|---------------------------|----------------|
| Média (DP) | 0,40 (0,809) ^c | <0,0001 |
| Mediana | 0,00 | |
| Mín, Máx | -0,88; 2,02 | |

| | | |
|---|----------------|-------------------------|
| Taxa de declínio (pontos/48 semanas) ^a | Total (n = 23) | Valor de p ^b |
| Limites de IC ^d de 95% | 0,05; 0,75 | |

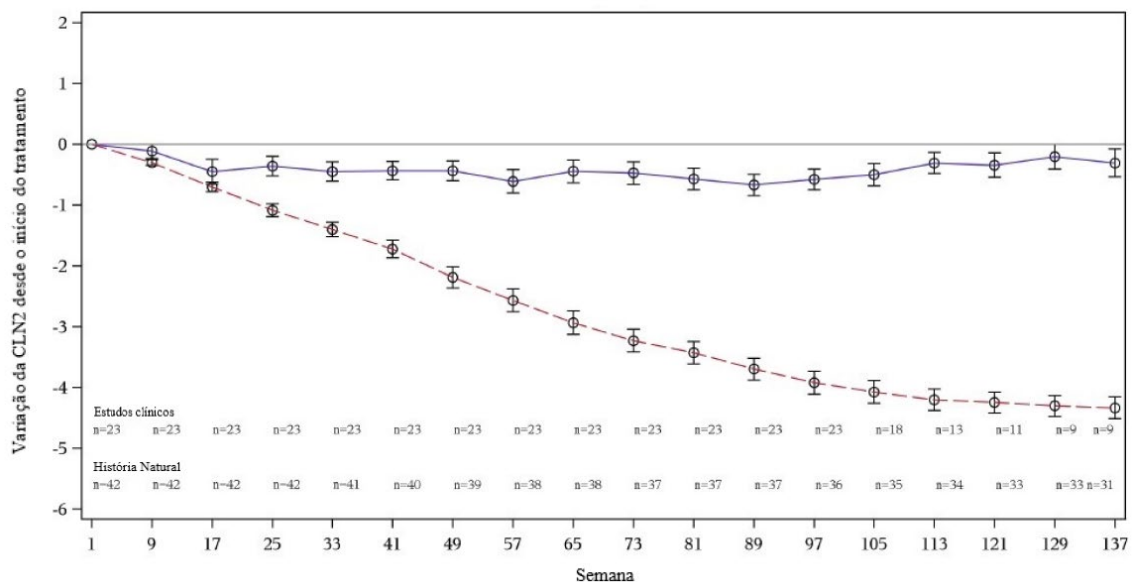
^a: Taxa de declínio do paciente em 48 semanas: (pontuação da CLN2 no início do estudo - última pontuação da CLN2) / (tempo decorrido em unidades de 48 semanas)

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

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

^d: Intervalo de confiança

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



As barras verticais representam o erro padrão da média

Linha tracejada: Grupo controle de história natural

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

As pontuações de visão e convulsão combinadas com a pontuação da CLN2 (função motora e de linguagem) permanecem estáveis. As medidas de volumetria da ressonância magnética mostram uma taxa de perda atenuada.

População pediátrica

Brineura foi estudado em crianças entre 3 e 8 anos de idade no início do tratamento no estudo pivotal. É importante iniciar o tratamento em crianças o mais cedo possível, embora pacientes com menos de 3 anos de idade não tenham sido incluídos no estudo

pivotal.

O estudo 190-203 é um estudo clínico aberto, em andamento, que avalia a segurança e a eficácia em pacientes a partir do nascimento até os 18 anos de idade. A posologia baseou-se na análise das diferenças dos valores de massa cerebral para crianças com menos de 3 anos de idade.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

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

Propriedades farmacocinéticas

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

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

17 pacientes e estão resumidos na Tabela 3 a seguir. A farmacocinética plasmática de alfacerliponase foi avaliada em 13 pacientes, e um $T_{m\acute{a}x}$ mediano de 12,0 horas (desde o início da infusão), uma $C_{m\acute{a}x}$ média de 1,39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e uma AUC_{0-t} média de 24,1 $\mu\text{g}\cdot\text{hora}/\text{mL}$ foram caracterizadas. Não houve efeito aparente de anticorpos anti-fármaco (ADA) do soro ou do LCR na farmacocinética do plasma ou do LCR, respectivamente.

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

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

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

Distribuição

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

Eliminação

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

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

Excreção

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

Dados pré-clínicos de segurança

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Reação anafilática com ameaça à vida causada pelo princípio ativo ou por qualquer um dos excipientes, se a nova administração não for bem-sucedida (vide item “Advertências e Precauções”).

Pacientes com CLN2 com derivações ventrículo-peritoneais.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Complicações relacionadas ao dispositivo

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

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

Em caso de complicações relacionadas ao dispositivo de acesso intracerebroventricular, consulte as informações fornecidas pelo fabricante para obter mais instruções.

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

Monitoramento clínico e laboratorial

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

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

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

Reações agudas de hipersensibilidade sistêmica

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

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

Teor de sódio

Este medicamento contém 17,42 mg de sódio por frasco de **Brineura** e de solução de lavagem. Isso deve ser levado em consideração em pacientes com dieta com restrição de sódio.

Fertilidade, gravidez e amamentação**Fertilidade**

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

Gravidez

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

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

Amamentação

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

População pediátrica

Nenhum paciente com progressão avançada da doença no início do tratamento foi incluído nos estudos clínicos e nenhum dado clínico está disponível em crianças < 2 anos. Pacientes com CLN2 avançada e recém-nascidos podem ter integridade reduzida da barreira hematoencefálica. Os efeitos da exposição potencialmente aumentada ao medicamento na periferia são desconhecidos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. A alfacerliponase é uma proteína humana recombinante e a exposição sistêmica é limitada devido à administração intracerebroventricular, portanto, as interações entre alfacerliponase e medicamentos

metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 são improváveis.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Armazenar os frascos de **Brineura** e da solução de lavagem em posição vertical em um congelador (entre -25°C e -15°C).

Armazenar os frascos de **Brineura** e da solução de lavagem na embalagem original para proteger da luz.

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

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

Brineura e a solução de lavagem descongelados devem ser usados imediatamente. O produto só deve ser retirado dos frascos fechados imediatamente antes do uso. Se o uso imediato não for possível, os frascos fechados de **Brineura** ou da solução de lavagem devem ser armazenados entre 2 e 8 °C e utilizados dentro de 24 horas.

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

Após aberto, Brineura deve ser utilizado imediatamente.

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Posologia

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

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

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

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

Ajustes de dose

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

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

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

População pediátrica

A segurança e a eficácia de **Brineura** em crianças com menos de 3 anos ainda não foram estabelecidas. Estão disponíveis dados limitados em crianças de 2 anos e nenhum dado

de estudo clínico está disponível para crianças menores de 2 anos de idade (vide item “Resultados de Eficácia”). A posologia proposta para crianças menores de 2 anos foi estimada com base na massa cerebral.

O tratamento com **Brineura** foi iniciado em crianças de 2 a 8 anos de idade em estudos clínicos. Há dados limitados para pacientes com mais de 8 anos de idade. O tratamento deve se basear nos benefícios e riscos para o paciente, conforme avaliado pelo médico.

A posologia selecionada para os pacientes é baseada na idade no momento do tratamento e deve ser ajustada de acordo (vide Tabela 4). Em pacientes com menos de 3 anos de idade, a dose recomendada está de acordo com a posologia utilizada no estudo clínico em andamento 190-203 (vide item “Resultados de Eficácia”).

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

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

Modo de usar

Uso intracerebroventricular.

Precauções a serem tomadas antes de manusear ou administrar o medicamento

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

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

Brineura é administrado no LCR por infusão através de um reservatório e de um cateter implantados cirurgicamente (dispositivo de acesso intracerebroventricular). O dispositivo

de acesso intracerebroventricular deve ser implantado antes da primeira infusão. O dispositivo de acesso intracerebroventricular implantado deve ser apropriado para acessar os ventrículos cerebrais para administração terapêutica.

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

Infusão intracerebroventricular de Brineura

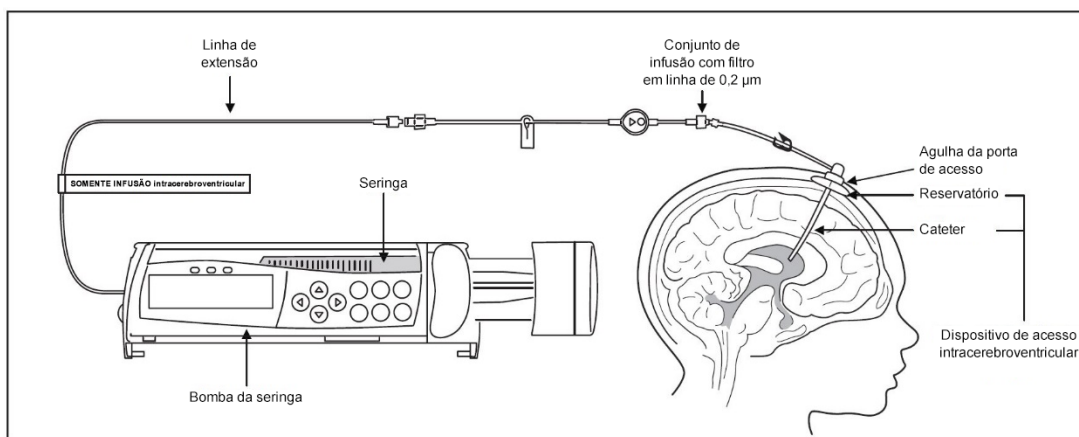
Administre **Brineura** antes da solução de lavagem.

1. Identifique a linha de infusão como "Somente infusão intracerebroventricular".
2. Conecte a seringa contendo **Brineura** à linha de extensão, se for usada, ou conecte a seringa ao sistema de infusão. O sistema de infusão deve estar equipado com um filtro de linha de 0,2 µm. Vide Figura 2.
3. Preencha os componentes da infusão de **Brineura**.
4. Inspeção o couro cabeludo para verificar sinais de extravasamento ou falha do dispositivo de acesso intracerebroventricular e para possíveis infecções (inchaço, eritema do couro cabeludo, extravasamento de fluido, abaulamento do couro cabeludo em torno ou acima do dispositivo de acesso intracerebroventricular). Não administre **Brineura** se houver sinais e sintomas de extravasamento agudo do dispositivo de acesso intracerebroventricular, falha do dispositivo ou infecção relacionada ao dispositivo (vide itens “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).
5. Prepare o couro cabeludo para a infusão intracerebroventricular usando técnica asséptica, de acordo com o protocolo da instituição.
6. Insira a agulha da porta de acesso no dispositivo de acesso intracerebroventricular.
7. Conecte uma seringa estéril vazia separada (de até 3 mL) à agulha da porta de acesso. Retire uma quantidade de LCR para verificar a permeabilidade do

dispositivo de acesso intracerebroventricular e para análise laboratorial.

- **Não retorne o LCR ao dispositivo de acesso intracerebroventricular.** As amostras de LCR devem ser rotineiramente enviadas para monitoramento de infecção (vide item “Advertências e Precauções”). Consulte o protocolo da instituição para saber a quantidade de LCR a ser retirada para fins de análise.
8. Conecte o sistema de infusão à agulha da porta de acesso (vide Figura 2).
 - Guarde os componentes de acordo com o protocolo da instituição.
 9. Coloque a seringa contendo **Brineura** na bomba de seringa e programe a bomba para infundir a uma velocidade de infusão de 2,5 mL por hora.
 - Programe os alarmes da bomba para soarem nas configurações mais sensíveis para os limites de pressão, velocidade e volume. Consulte o manual de operação do fabricante da bomba de seringa para obter detalhes.
 - **Não administre em bolus ou manualmente.**
 10. Inicie a infusão de **Brineura** a uma velocidade de 2,5 mL por hora.
 11. Inspeccione periodicamente o sistema durante a infusão para verificar sinais de extravasamento ou falha na liberação do fluxo.
 12. Verifique se a seringa identificada como “Brineura” na bomba de seringa está vazia após a conclusão da infusão. Desconecte e retire a seringa vazia da bomba e desconecte do sistema de infusão. Descarte a seringa vazia de acordo com o protocolo da instituição.

Figura 2: Configuração do Sistema de infusão



Infusão intracerebroventricular da solução de lavagem

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

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

Para obter instruções sobre a preparação de **Brineura** e da solução de lavagem antes da administração, veja a seção “Precauções especiais para descarte e outros manuseios”.

Precauções especiais para descarte e outros manuseios

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

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

- Seringa estéril: Braun e BD Luer-Lok;
- Conjunto de extensão: linha Fresenius Injectomat[®], conjunto de extensão Alaris

CC, tubo de extensão Vygon Lectro-Cath;

- Conjunto de extensão com filtro de 0,2 μm : Impromediform GmbH;
- Agulha de porta de acesso: agulhas Deltec Gripper.

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

Preparação para administração de Brineura e da solução de lavagem

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

- Uma bomba de seringa programável com variação adequada de fluxo, precisão da velocidade de infusão e alarmes para velocidade incorreta ou oclusão. A bomba deve ser programada para infundir o medicamento a uma velocidade constante de 2,5 mL/h.
- Duas seringas estéreis de uso único compatíveis com o equipamento da bomba. Recomenda-se uma seringa de volume de 10 a 20 mL.
- Duas agulhas estéreis de seringa hipodérmica de uso único, (21 G, 25,4 mm).
- Um sistema de infusão de uso único. Uma linha de extensão pode ser adicionada, se necessário. Recomenda-se um comprimento de 150 a 206 cm (não superior a 400 cm) e um diâmetro interno de 0,1 cm.
- É necessário um filtro de linha de 0,2 μm . O filtro de linha pode ser parte integrante do sistema de infusão. O filtro de linha deve ser colocado o mais próximo possível da agulha da porta de acesso.
- Uma agulha da porta de acesso com um calibre de 22 ou menor e um comprimento sugerido de 16 mm. Consulte a recomendação do fabricante do dispositivo de

acesso intracerebroventricular para a agulha da porta de acesso.

- Uma seringa de uso único estéril (para coleta do LCR para verificar a permeabilidade).

Descongele Brineura e a solução de lavagem

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

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

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

Inspecione os frascos de Brineura e da solução de lavagem descongelados

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

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

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

Retire Brineura

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

Retire a solução de lavagem

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas descritas neste item foram avaliadas em 24 pacientes com CLN2 que receberam pelo menos uma dose de **Brineura** em estudos clínicos de até 141 semanas e estudos pós-comercialização. As reações adversas mais frequentes (> 20%) observadas durante os estudos clínicos com **Brineura** incluem: pirexia, baixas proteínas do LCR, anormalidades no ECG, vômitos, infecções do trato respiratório superior e hipersensibilidade. Nenhum paciente teve que interromper o tratamento devido a eventos adversos.

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

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

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

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

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

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

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

^d: Desacoplamento de agulha de infusão

Descrição das reações adversas selecionadas

Convulsões

As convulsões são uma manifestação comum da CLN2 e espera-se que ocorram nesta população. No geral, 5% de todos os eventos de convulsão foram considerados relacionados à alfacerliponase e variaram de leve a grave, CTCAE (Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos) grau 1-4. As convulsões foram controladas com terapias anticonvulsivantes e não resultaram na descontinuação do tratamento com **Brineura**.

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade graves (Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos - CTCAE) grau 3 ocorreram em três pacientes e nenhum paciente interrompeu o tratamento. As manifestações mais comuns incluíram pirexia com vômitos, pleocitose ou irritabilidade, que são inconsistentes com hipersensibilidade clássica imunomediada. Essas reações adversas foram observadas durante ou 24 horas após a conclusão da infusão de **Brineura** e não interferiram no tratamento. Os sintomas foram resolvidos com o passar do tempo ou com administração de antipiréticos, anti-histamínicos e/ou glicocorticoides.

Imunogenicidade

Os anticorpos anti-fármaco (ADAs) foram detectados no soro e no LCR em 79% e 33%, respectivamente, dos pacientes tratados com alfacerliponase por até 107 semanas. Os anticorpos neutralizantes (NAb) com especificidade para o fármaco capazes de inibir a captação celular de alfacerliponase mediada pelo receptor não foram detectados no LCR. Não foi encontrada associação entre os títulos de ADA no soro ou no LCR e a incidência ou gravidade da hipersensibilidade. Os pacientes que apresentaram eventos adversos de hipersensibilidade moderada foram testados para IgE específica e o resultado foi negativo. Não foram encontradas correlações entre títulos maiores de ADA e reduções na eficácia do medicamento. Não houve efeito aparente de ADA do soro ou do LCR na farmacocinética do plasma ou do LCR, respectivamente.

População pediátrica

Um estudo em andamento fornece experiência com dois pacientes de 2 anos tratados com 300 mg de **Brineura** a cada duas semanas (vide item “Resultados de Eficácia”). Até o momento, os resultados de eficácia em pacientes mais jovens parecem consistentes com o perfil de segurança observado em crianças mais velhas. A experiência é limitada em estudos clínicos com **Brineura** em crianças menores de 2 anos de idade.

Experiência pós-comercialização

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

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há informações disponíveis.

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.7333.0003.001-7

Farmacêutica responsável:

Helena Satie Komatsu

CRF-SP nº 19714

Registrado e importado por:

BioMarin Brasil Farmacêutica Ltda.

Rua James Joule, nº 92

São Paulo/SP

CEP: 04576-080

CNPJ: 08.002.360/0001-34

Fabricado por:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG

Langenargen, Alemanha

Embalado por:

AndersonBrecon (UK) Limited

Hereford, Herefordshire

Reino Unido

ou

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Dundalk, Co. Louth

Irlanda

SAC: 0800-722-0350

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/03/2023.



Histórico de Alteração de Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|---|-------------------|-------------------------------|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 21/03/2023 | - | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - Publicação no Bulário RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 9. Reações adversas | VPS | 30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML |
| 07/07/2022 | 4391364/22-1 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - Publicação no Bulário RDC 60/12 | 23/06/2022 | 4331251/22-9 | 11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*) | 23/06/2022 | Dizeres legais | VPS | 30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML |
| 25/11/2020 | 4161020/20-2 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - Publicação no Bulário RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 9. Reações Adversas | VPS | 30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML |

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---------|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 13/12/2019 | 3449280/19-1 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e Modo de Usar 9. Reações Adversas | VPS | 30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML |
| 31/10/2019 | 2651474/19-5 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | Dizeres legais | VPS | 30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML |
| 13/08/2019 | 1972706/19-2 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas Dizeres legais | VPS | 30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML |

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|---|-------------------|-------------------------------|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 18/02/2019 | 0150952/19-7 | 10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 | 16/03/2018 | 0210538/18-1 | 1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo | 16/07/2018 | N/A | VPS | 30 MG/ML SOL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 5 ML + 1 FA SOL LAV X 5 ML |