

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**Brineura solución para perfusión ICV 150 mg/ 5mL  
Cerliponasa alfa**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Brineura Solución para perfusión ICV 150 mg/ 5ml

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada mL de solución de Brineura contiene 30 mg de cerliponasa alfa. Cada frasco-ampolla contiene 150 mg de cerliponasa alfa en 5 mL de solución.

La cerliponasa alfa es una forma recombinante de la tripeptidil peptidasa 1 humana (recombinant human tripeptidyl peptidase-1, rhTPP1) y se produce en células de ovario de hámster chino.

Solución de lavado: 5 mL de solución de excipientes sin principio activo, para ayudar con la perfusión completa de Brineura.

Para ver la lista completa de excipientes (consulte la sección 6.3).

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución para perfusión intracerebroventricular

Los frasco-ampolla contienen una solución transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarillo pálido.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Brineura está indicado para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroide tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2), también conocida como deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1). **La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.**

**4.2 Posología y método de administración**

**Brineura solo debe administrarse en un entorno clínico y a cargo de un profesional sanitario debidamente formado y con conocimientos sobre la administración intracerebroventricular.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

#### 4.2.1 Posología

La dosis recomendada es 300 mg de cerliponasa alfa una vez cada dos semanas mediante perfusión intracerebroventricular.

En pacientes menores de 2 años, se recomiendan dosis más bajas, consulte la sección 4.2.2.

Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antipiréticos o corticosteroides, entre 30 y 60 minutos antes de comenzar la perfusión.

**En caso de que el tratamiento se mantenga a largo plazo se deben realizar evaluaciones clínicas con regularidad si se considera que los beneficios superan los riesgos en pacientes concretos.**

##### Ajustes de la dosis

Es posible que se deban considerar ajustes de la dosis para los pacientes que tal vez no toleren la perfusión. La velocidad de perfusión puede ser disminuida a una menor velocidad y/o la dosis puede ser reducida en un 50%.

Si la perfusión se interrumpe por una reacción de hipersensibilidad, se la debe reiniciar a aproximadamente la mitad de la velocidad de perfusión inicial con la que se produjo la reacción de hipersensibilidad.

Se debe interrumpir la perfusión y/o reducir la velocidad en pacientes que, a criterio del médico tratante, tengan un posible aumento de la presión intracraneal durante la perfusión, según lo sugieran síntomas como cefalea, náuseas, vómitos o estado mental disminuido.

#### 4.2.2 Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brineura en pacientes de edad avanzada.

##### Poblaciones pediátricas

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brineura en niños menores de 3 años. Hay datos limitados sobre niños de 2 años y no hay datos clínicos disponibles en niños menores de 2 años (consulte la sección 5.2). La posología propuesta en niños menores de 2 años se calculó en función de la masa cerebral.

La posología seleccionada para los pacientes se basa en la edad al momento del tratamiento y se debe ajustar en consecuencia (consulte la Tabla 1). En pacientes menores de 3 años, la dosis recomendada concuerda con la posología usada en el estudio clínico en curso 190-203; consulte la sección 5.1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

**Tabla 1: Dosis y volumen de Brineura**

| Grupos etarios             | Dosis total administrada semana por medio (mg)    | Volumen de la solución Brineura (mL)             |
|----------------------------|---|--|
| Del nacimiento a < 6 meses | 100   | 3,3  |
| 6 meses a < 1 año          | 150   | 5  |
| 1 año a < 2 años           | 200 (primeras 4 dosis)<br>300 (dosis posteriores) | 6,7 (primeras 4 dosis)<br>10 (dosis posteriores) |
| 2 años o más               | 300   | 10   |

#### 4.2.3 Método de administración

##### Vía intracerebroventricular.

##### Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento.

Se debe emplear una técnica aséptica estricta durante la preparación y la administración.

Brineura solo debe ser administrado en instituciones de salud y a cargo de un profesional de la salud con conocimientos en la administración intracerebroventricular.

- Brineura se administra mediante perfusión en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de un reservorio y catéter implantados quirúrgicamente (dispositivo de acceso intracerebroventricular). El dispositivo de acceso intracerebroventricular implantado debe ser adecuado para acceder a los ventrículos cerebrales para la administración terapéutica. Se recomienda administrar la primera dosis al menos 5 a 7 días después de la implantación del dispositivo.

Tras la perfusión de Brineura, se debe usar una cantidad calculada de solución de lavado para limpiar los elementos del sistema de perfusión, incluido el dispositivo de acceso intracerebroventricular, a fin de administrar Brineura en su totalidad y mantener la permeabilidad del dispositivo de acceso intracerebroventricular (consulte la sección 4.2.3). Los frasco-ampolla de Brineura y de la solución de lavado se deben descongelar antes de la administración. La velocidad de perfusión de Brineura y de la perfusión de lavado es 2,5 mL/hora. El tiempo de perfusión total, que incluye Brineura y la solución de lavado requerida, es de aproximadamente 2 a 4,5 horas, según la dosis y el volumen administrados.

##### Descongele Brineura y la solución de lavado

Descongele el frasco-ampolla de Brineura y la solución de lavado a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos. No descongele ni caliente los frasco-ampolla de ningún otro modo. No agite los frasco-ampolla. Se producirá condensación durante el período de descongelamiento. Se recomienda descongelar los frasco-ampolla fuera de la caja.

Brineura y la solución de lavado se deben descongelar por completo y usar de inmediato (consulte la sección 4.2.3).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

No vuelva a congelar los frasco-ampolla ni congele las jeringas que contienen Brineura o la solución de lavado.

Inspeccione los frasco-ampolla descongelados de Brineura y de la solución de lavado

Inspeccione los frasco-ampolla para asegurarse de que se hayan descongelado por completo. Brineura y la solución de lavado deben ser transparentes a ligeramente opalescentes e incoloros a amarillo pálido. Ocasionalmente, los frasco-ampolla de Brineura pueden contener fibras translúcidas delgadas o partículas opacas. Estas partículas producidas naturalmente son cerliponasa alfa. Estas partículas son removidas mediante el filtro incorporado de 0,2 µm sin tener un efecto detectable en la pureza o la concentración de Brineura.

La solución de lavado puede contener partículas, que aparecen durante el período de descongelamiento; sin embargo, estas se disuelven cuando la solución alcanza temperatura ambiente.

No utilice la solución si presenta cambio de color o si hay otras partículas extrañas en las soluciones.

Perfusión intracerebroventricular de Brineura

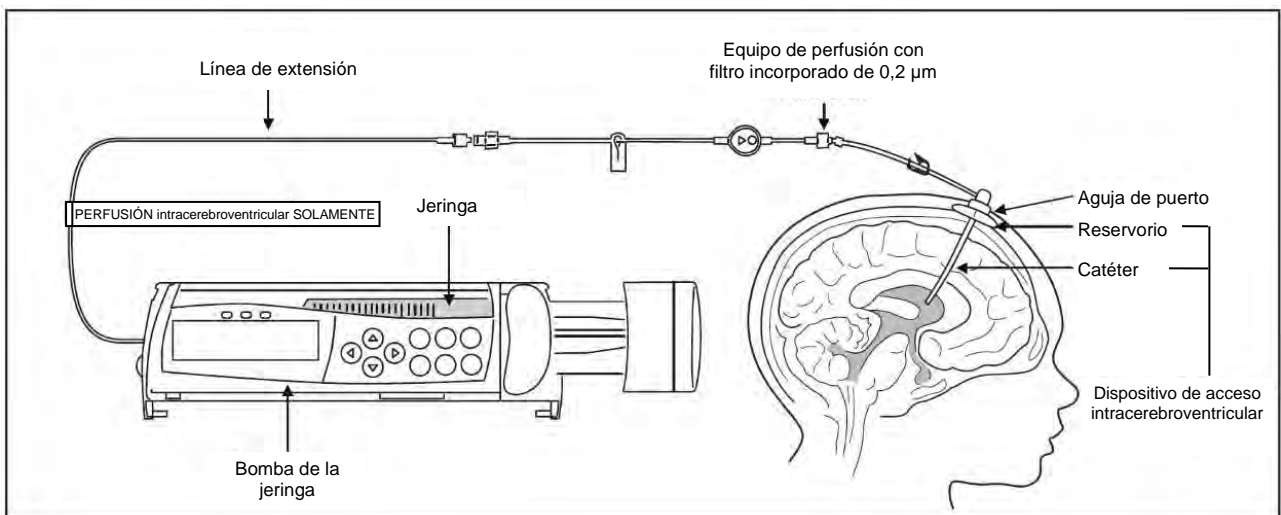
Rotule una jeringa estéril sin usar como “Brineura” y conecte una aguja a la jeringa. Retire las tapas verdes desprendibles (flip-off) de ambos frasco-ampolla de Brineura. Usando una técnica aséptica, extraiga el volumen de solución de Brineura requerido por dosis (consulte la Tabla 1 en la sección 4.2.2) con la jeringa estéril rotulada “Brineura”. No diluya Brineura. No mezcle Brineura con ningún otro medicamento. Deseche la aguja y los frasco-ampolla vacíos de acuerdo con los procedimientos locales.

Administre Brineura antes de la solución de lavado.

1. Rotule la vía de perfusión como “Solo para perfusión intracerebroventricular”.
2. Conecte la jeringa que contiene Brineura a la vía de extensión si se utiliza una; de lo contrario, conecte la jeringa al equipo de perfusión. El equipo de perfusión debe tener un filtro incorporado de 0,2 µm. Consulte la Figura 1.
3. Inspeccione el cuero cabelludo para descartar signos de fuga o falla del dispositivo de acceso intracerebroventricular y para detectar posibles infecciones (por ejemplo, hinchazón, eritema en el cuero cabelludo, extravasación de líquido o protuberancia en el cuero cabelludo alrededor o encima del dispositivo de acceso intracerebroventricular). No administre Brineura si hay signos y síntomas agudos de fuga o falla del dispositivo de acceso intracerebroventricular o infección relacionada con el dispositivo (consulte la sección 4.3 y 4.4).
4. Prepare el cuero cabelludo para la perfusión intracerebroventricular mediante una técnica aséptica de acuerdo con los protocolos institucionales.
5. Inserte la aguja de puerto en el dispositivo de acceso intracerebroventricular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

6. Conecte una jeringa estéril vacía separada (de no más de 3 mL) a la aguja de puerto. Extraiga de **0,5 ml a 1 ml de** LCR para verificar la permeabilidad del dispositivo de acceso intracerebroventricular y para hacer análisis de laboratorio.
  - **No devuelva el LCR al dispositivo de acceso intracerebroventricular.** Las muestras de LCR se deben enviar rutinariamente a realizar monitoreos de infecciones (consulte la sección 4.4). Consulte a la institución cuál es la cantidad recomendada que se debe extraer para los análisis.
7. Conecte el equipo de perfusión a la aguja de puerto (consulte la Figura 1). Se requiere un filtro incorporado de 0,2 µm.
  - Asegure los accesorios de perfusión de acuerdo con el estándar de atención institucional.
8. Coloque la jeringa que contiene Brineura en la bomba de la jeringa y programe la bomba para que haga la administración a una velocidad de perfusión de 2,5 mL por hora.
  - Programe las alarmas de la bomba para que suenen con la configuración más sensible de los límites de presión (alarma de oclusión), velocidad y volumen. Consulte el manual operativo del fabricante de la bomba de la jeringa para ver los detalles.
  - **No administre en forma de bolo o manualmente.**
9. Inicie la perfusión de Brineura a una velocidad de 2,5 mL por hora.
10. Inspeccione periódicamente el sistema de perfusión durante la perfusión para detectar signos de fuga o falla en la administración.
11. Verifique que la jeringa “Brineura” en la bomba de la jeringa esté vacía después de haber finalizado la perfusión. Desconecte y retire la jeringa vacía de la bomba y desconecte de los tubos. Deseche la jeringa vacía de acuerdo con los requerimientos locales.



**Figura 1: Preparación del sistema de perfusión**

Perfusión intracerebroventricular de la solución de lavado

Determine el volumen de solución de lavado necesario para garantizar la administración de Brineura en su totalidad a los ventrículos cerebrales. Calcule el volumen de lavado sumando el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

volumen de purgado de todos los accesorios de la perfusión, incluyendo el dispositivo de acceso intracerebroventricular.

Rotule una jeringa estéril sin usar como “solución de lavado” y conecte una aguja de jeringa. Retire la tapa desprendible amarilla (flip-off) del frasco-ampolla de solución de lavado. Usando una técnica aséptica, extraiga la cantidad apropiada de solución de lavado del frasco-ampolla en la nueva jeringa estéril rotulada “solución de lavado”. Deseche la aguja y el frasco-ampolla con la solución restante de acuerdo con los requerimientos locales.

Administre la solución de lavado proporcionada **después** de haber finalizado la perfusión de Brineura.

1. Conecte la jeringa que contiene el volumen calculado de solución de lavado de los dispositivos de la perfusión (consulte la sección 4.2.3).
2. Coloque la jeringa que contiene la solución de lavado en la bomba de la jeringa y programe la bomba para que haga la administración a una velocidad de perfusión de 2,5 mL por hora.
  - Programe las alarmas de la bomba para que suenen con la configuración más sensible de los límites de presión (alarma de oclusión), velocidad y volumen. Consulte el manual operativo del fabricante de la bomba de la jeringa para ver los detalles.
  - **No administre en forma de bolo ni manualmente.**
3. Inicie la perfusión de la solución de lavado a una velocidad de 2,5 mL por hora.
4. Inspeccione periódicamente los accesorios de la perfusión durante la perfusión para detectar signos de fuga o falla en la administración.
5. Verifique que la jeringa “solución de lavado” en la bomba de la jeringa esté vacía después de haber finalizado la perfusión. Desconecte y retire la jeringa vacía de la bomba y desconecte de la vía de perfusión.
6. Retire la aguja del puerto. Aplique presión suave y vende el sitio de perfusión de acuerdo con el estándar de atención de la institución.
7. Deseche los accesorios para la perfusión, agujas, soluciones sin usar y otros materiales residuales de acuerdo con los requerimientos locales.

Para ver las instrucciones de preparación de Brineura y la solución de lavado antes de la administración, consulte la sección 4.2.3.

#### 4.3 Contraindicaciones

- Pacientes con CLN2 con derivación ventriculoperitoneal.
- No se debe administrar Brineura si hay signos y síntomas fuga aguda o falla del dispositivo de acceso intracerebroventricular, o infección relacionada con el dispositivo (consulte la sección 4.2 y 4.4).
- Reacción anafiláctica potencialmente mortal al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1, si fracasa la re-administración (consulte la sección 4.4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

#### 4.4 Advertencias y precauciones

##### 4.4.1 Complicaciones relacionadas con el dispositivo

Brineura se debe administrar usando una técnica aséptica para reducir el riesgo de infección. En estudios clínicos se observaron eventos de infecciones relacionadas con el dispositivo de acceso intracerebroventricular. En estos casos, se administraron antibióticos, se reemplazó el dispositivo de acceso intracerebroventricular y se continuó el tratamiento con Brineura.

Los profesionales de la salud deben inspeccionar el cuero cabelludo para verificar la integridad de la piel y garantizar que no haya un compromiso del dispositivo de acceso intracerebroventricular antes de cada perfusión. **Entre los signos frecuentes de fuga o avería en el dispositivo se encuentran: hinchazón, eritema, extravasación de líquido o abultamiento en el cuero cabelludo encima del dispositivo de acceso intracerebroventricular o a su alrededor. No obstante, estos signos también pueden producirse cuando existen infecciones por el dispositivo.**

Se debe inspeccionar el sitio de perfusión y se debe verificar la permeabilidad para detectar una fuga del dispositivo de acceso intracerebroventricular, una falla o infección antes de iniciar la perfusión de Brineura (consulte la sección 4.2 y 4.3).

Es posible que los signos y síntomas de las infecciones relacionadas con el dispositivo no sean evidentes; por lo tanto, se deben enviar rutinariamente muestras de LCR para su análisis a fin de detectar infecciones subclínicas del dispositivo. Es posible que se necesite consultar a un neurocirujano para confirmar la integridad del dispositivo.

Es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento con Brineura en los casos de complicaciones relacionadas con el dispositivo, y puede ser que sea necesario reemplazar el dispositivo de acceso antes de las perfusiones posteriores.

En caso de complicaciones relacionadas con el dispositivo de acceso intracerebroventricular, consulte la etiqueta del fabricante para ver más instrucciones.

**El material del reservorio del dispositivo de acceso intracerebroventricular se deteriora tras largos periodos de uso, de acuerdo con los resultados preliminares obtenidos en pruebas de laboratorio y tal como se observó en ensayos clínicos con un uso aproximado de 4 años. En dos casos clínicos, los dispositivos de acceso intracerebroventricular no mostraron signos de fallo en el momento de la perfusión; sin embargo, tras la extracción, el deterioro del material de los dispositivos fue evidente y coincidió con los datos obtenidos en pruebas de laboratorio realizadas con dichos dispositivos. Los dispositivos de acceso se sustituyeron y los pacientes reanudaron el tratamiento con Brineura. Se debe considerar la sustitución del dispositivo de acceso antes de que transcurran 4 años de administración sistemática de Brineura; no obstante, se debe garantizar siempre que el dispositivo de acceso intracerebroventricular se utiliza de conformidad con lo estipulado por el fabricante del producto sanitario correspondiente. Consultar las instrucciones de uso del fabricante para obtener más información en caso de complicaciones vinculadas con el dispositivo de acceso**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

**intracerebroventricular. Se deben extremar las precauciones en los pacientes propensos a presentar complicaciones con la administración.**

#### **4.4.2 Monitoreo clínico y cardiovascular**

Los signos vitales se deben monitorizar antes de iniciar la perfusión, periódicamente durante la perfusión y después de la perfusión en un ambiente hospitalario. Tras finalizar la perfusión, se debe evaluar clínicamente el estado del paciente, y es posible que se necesite observación durante períodos más prolongados si está clínicamente indicado.

Se debe realizar un monitoreo con electrocardiograma (ECG) durante la perfusión en pacientes con antecedentes de bradicardia, trastorno de conducción o con enfermedad cardíaca estructural, ya que algunos pacientes con CLN2 pueden desarrollar trastornos de la conducción o enfermedad cardíaca. En pacientes con función cardíaca normal, se deben hacer evaluaciones regulares con ECG de 12 derivaciones cada 6 meses.

#### **4.4.3 Reacciones sistémicas agudas de hipersensibilidad**

No se ha informado anafilaxia con el uso de Brineura durante los estudios clínicos; sin embargo, debido al potencial de anafilaxia, debe haber soporte médico apropiado disponible en forma inmediata cuando se administra Brineura. Si ocurre anafilaxia, interrumpa de inmediato la perfusión e inicie el tratamiento médico adecuado. Observe a los pacientes cuidadosamente durante la perfusión y después de esta. Informe a los pacientes/cuidadores cuáles son los signos y síntomas de anafilaxia e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si aparecen signos y síntomas.

#### **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones**

No se han realizado estudios de interacción.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo, lactancia, carcinogénesis y mutagénesis**

##### **4.6.1 Fertilidad**

No se han realizado estudios de fertilidad con cerliponasa alfa en animales o seres humanos.

##### **4.6.1 Embarazo**

No hay datos sobre el uso de Brineura en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con el uso de Brineura. **Brineura solo debe administrarse en una mujer embarazada si es claramente necesario.**

No hay datos sobre la presencia de cerliponasa alfa en leche humana, los efectos en el niño amamantado o los efectos en la producción de leche. **Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Brineura.**

#### **4.8 Reacciones adversas**

---



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

**Reacciones adversas informadas en sujetos tratados con BMN 190 en estudios clínicos**

Las reacciones adversas descritas en esta sección se evaluaron en 24 pacientes con la enfermedad CLN2 que recibieron al menos una dosis de Brineura en estudios clínicos de hasta 161 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) observadas durante los estudios clínicos con Brineura incluyen pirexia, vómitos, hipersensibilidad y problemas con la aguja. Ningún paciente debió interrumpir su tratamiento debido a eventos adversos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas se enumeran a continuación, por aparatos y sistemas, y frecuencia, siguiendo la convención de frecuencia del MedDRA, definida como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), infrecuente ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy infrecuente ( $< 1/10.000$ ), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 2: Reacciones adversas informadas en sujetos tratados con BMN 190 en estudios clínicos**

| MedDRA<br>Aparatos y sistemas                                     | MedDRA<br>Término preferido                           | Frecuencia    |
|---|---|---------------|
| Infecciones e infestaciones                                       | Infección relacionada con el dispositivo <sup>a</sup> | Frecuente     |
| Trastornos del sistema inmunológico                               | Hipersensibilidad                                     | Muy frecuente |
| Trastornos psiquiátricos  | Irritabilidad   | Muy frecuente |
| Trastornos cardíacos  | Bradicardia   | Frecuente     |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Convulsiones <sup>b</sup>                             | Muy frecuente |
|   | Cefalea   | Muy frecuente |
|   | Pleocitosis del LCR                                   | Muy frecuente |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Vómitos   | Muy frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Pirexia <sup>c</sup>                                  | Muy frecuente |
|   | Sensación de agitación                                | Frecuente     |
| Problemas con el producto   | Fuga del dispositivo                                  | Frecuente     |
|   | Problema con la aguja <sup>d</sup>                    | Muy frecuente |

<sup>a</sup> Las infecciones relacionadas con el dispositivo incluyeron *Propionibacterium acnes*, *staphylococcus epidermis*.

<sup>b</sup> Atónica, generalizada tónico-clónica, focal y ausencia

<sup>c</sup> Pirexia incluye los términos preferidos combinados "Pirexia" y "Aumento de la temperatura corporal".

<sup>d</sup> Separación de la aguja de perfusión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Complicaciones relacionadas con el dispositivo*

Se observaron reacciones adversas relacionadas con el dispositivo en 12 de 24 (50%) pacientes. Las reacciones adversas relacionadas con el dispositivo incluyeron infección, complicaciones relacionadas con el sistema de administración y pleocitosis. Nueve de esos pacientes (38%) experimentaron reacciones adversas, que involucraron complicaciones de los accesorios no implantados del sistema de administración. Cuatro pacientes (16%) tuvieron reacciones adversas relacionadas con el dispositivo que requirieron intervención médica, incluidos dos pacientes (8%) con infección del SNC (Sistema Nervioso Central) relacionada con el dispositivo de acceso intracerebroventricular y un paciente (4%) cada uno con fuga del dispositivo de acceso intracerebroventricular y otro con pleocitosis (consulte la sección 4.4). Durante los estudios clínicos en la semana 96, se informaron un total de 3 infecciones sobre 1420 perfusiones (0,2%).

*Convulsiones*

Las convulsiones son una manifestación común de la enfermedad por CLN2 y se espera que ocurran en esta población. En el estudio clínico, el 5 % de todos los eventos de convulsiones se consideró relacionado con la cerliponasa alfa, y fueron de leves a graves. Las convulsiones fueron controladas con terapias anticonvulsivantes estándar y no llevaron a la interrupción del tratamiento con Brineura.

*Hipersensibilidad*

Se produjeron reacciones por hipersensibilidad graves (grado 3 según los Criterios de terminología común para eventos adversos [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE]) en tres pacientes y ningún paciente suspendió el tratamiento. Las manifestaciones más frecuentes incluyeron pirexia con vómitos, pleocitosis o irritabilidad, que son incompatibles con la hipersensibilidad clásica mediada por inmunidad. Estas reacciones adversas se observaron durante la perfusión o el plazo de 24 horas posterior a la finalización de la perfusión de Brineura y no interfirieron con el tratamiento. Los síntomas se resolvieron con el tiempo o con la administración de antipiréticos, antihistamínicos y/o glucocorticosteroides.

*Inmunogenicidad*

Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibodies, ADA) tanto en suero como en LCR en 79 % y 33 % respectivamente, de los pacientes tratados con cerliponasa alfa durante un período de observación de hasta 161 semanas. No se detectaron anticuerpos neutralizantes (neutralizing antibodies, NAb) específicos contra el fármaco capaces de inhibir la captación celular mediada por receptores de cerliponasa alfa en el LCR. No se halló una asociación entre los títulos de ADA en suero o LCR y la incidencia o la gravedad de la hipersensibilidad. Los pacientes que experimentaron eventos adversos moderados de hipersensibilidad fueron evaluados para detectar IgE específica contra el fármaco y se halló que el resultado fue negativo. No se hallaron correlaciones entre títulos más altos de ADA y reducciones en las mediciones de eficacia. No hubo un efecto evidente de los ADA en suero o LCR sobre la farmacocinética en plasma o LCR, respectivamente.

*Población pediátrica*

---

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

Un estudio en curso aporta experiencia con dos pacientes de 2 años de edad tratados con Brineura a 300 mg una vez cada dos semanas (consulte la sección 5.1). Hasta ahora, los resultados de seguridad en pacientes más jóvenes parecen coincidir con el perfil de seguridad observado en niños mayores. Hay una experiencia limitada en estudios clínicos con Brineura en niños menores de 3 años de edad.

#### **4.9 Sobredosis**

No hay información disponible.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo Farmacoterapéutico: Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo, enzimas, código ATC: A16AB17.

#### **5.1 Mecanismo de acción**

La enfermedad CLN2 es una enfermedad neurodegenerativa causada por una deficiencia de la enzima lisosomal tripeptidil peptidasa 1 (TPP1), que cataboliza polipéptidos en el SNC. La TPP1 no tiene una especificidad por un sustrato conocida. La deficiencia en la actividad de TPP1 lleva a la acumulación de materiales de depósito lisosomal que normalmente son metabolizados por esta enzima en el sistema nervioso central (SNC), lo cual lleva a un deterioro progresivo de la función motora.

La cerliponasa alfa (rhTTP1), una proenzima, es captada por células diana en el SNC y es transportada a los lisosomas a través del receptor de manosa 6 fosfato independiente de cationes (Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor, CI-MPR, también conocido como receptor de M6P/IGF2). La cerliponasa alfa se activa en el lisosoma y la forma proteolítica activada de rhTTP1 cliva los tripéptidos del extremo N de las proteínas.

#### **5.2 Propiedades farmacodinámicas/Estudios clínicos**

La seguridad y la eficacia de Brineura se evaluaron en un estudio clínico abierto con aumento de dosis (190-201) y un estudio de extensión a largo plazo que está en curso (190-202) en pacientes con la enfermedad CLN2 en comparación con pacientes no tratados con la enfermedad CLN2, obtenidos de una base de datos de historia natural (grupo de control de historia natural).

En estos estudios se usó la suma de los dominios de función motora y de lenguaje de una escala de calificación clínica específica para la enfermedad (consulte la Tabla 3) para evaluar la progresión de la enfermedad. Cada dominio comprende los puntajes de 3 (prácticamente normal) a 0 (profundo deterioro), con un puntaje total posible de 6, con decrementos unitarios que representan eventos icónicos en la pérdida de funciones conseguidas previamente de marcha y habla.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

**Tabla 3: Escala de calificación clínica de CLN2**

| Dominio  | Puntaje | Calificación   |
|----------|---------|--|
| Motor    | 3       | Marcha prácticamente normal. No hay ataxia prominente, no hay caídas patológicas.  |
|          | 2       | Marcha independiente, definida por la capacidad de caminar 10 pasos sin ayuda. Hay inestabilidad evidente y puede haber caídas intermitentes.  |
|          | 1       | Requiere ayuda externa para caminar o solo puede gatear.   |
|          | 0       | Ya no puede caminar ni gatear.   |
| Lenguaje | 3       | Lenguaje prácticamente normal. Inteligible y a grandes rasgos apropiado para la edad. Todavía no se observa ningún deterioro.  |
|          | 2       | El lenguaje se ha vuelto evidentemente anormal: algunas palabras inteligibles, puede formar oraciones cortas para expresar conceptos, pedidos o necesidades. Este puntaje implica un deterioro respecto del nivel previo de capacidad (del máximo individual alcanzado por el niño). |
|          | 1       | Apenas comprensible. Pocas palabras inteligibles   |
|          | 0       | No hay palabras o vocalizaciones inteligibles  |

Un total de 24 pacientes, de 3 a 8 años de edad, fueron tratados con Brineura 300 mg una vez cada dos semanas. En el estudio 190-201, 23 pacientes fueron tratados durante 48 semanas (1 paciente se retiró después de la semana 1 debido a la incapacidad de continuar con los procedimientos del estudio). El puntaje inicial medio de CLN2 fue 3,5 (desviación estándar [DE] 1,20) con un rango de 1 a 6. Los 23 pacientes completaron el estudio 190-201 y continuaron con el estudio de extensión en curso 190-202 tratados con Brineura a 300 mg una vez cada dos semanas durante un máximo de 145 semanas.

Los resultados de los estudios 190-201 y 190-202 se compararon con un grupo de control de historia natural que incluyó pacientes que cumplían los criterios de inclusión de los estudios 190-201 y 190-202. Los resultados del grupo de control de historia natural demuestran que la enfermedad por CLN2 es una enfermedad neurodegenerativa de progresión rápida con un deterioro predecible en la función motora y de lenguaje, con una tasa media estimada de deterioro del puntaje de CLN2 de 2 puntos cada 48 semanas.

El efecto del tratamiento en pacientes que recibieron Brineura se evaluó usando la escala de valoración clínica de CLN2, y los resultados se compararon con el deterioro previsto de 2 puntos cada 48 semanas del grupo de control de historia natural. En el estudio 190-201, 20 de 23 (87 %) pacientes que recibieron Brineura durante 48 semanas no presentaron el deterioro previsto de 2 puntos en comparación con el deterioro esperado en la población de pacientes no tratados ( $p=0,0002$ , prueba binomial suponiendo  $p_0=0,50$ ). Un total de 15 pacientes de 23 (65 %) no tuvo un deterioro general en el puntaje de CLN2, independientemente del puntaje inicial, y 2 de esos 15 pacientes tuvieron un aumento de 1 punto en su puntaje durante el período de tratamiento. Cinco pacientes experimentaron una disminución de un solo punto y 3 pacientes experimentaron una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

disminución de 2 puntos. La proporción de pacientes con una disminución de menos de 2 puntos (87 %) no presenta cambios entre el período inicial de 48 semanas del estudio 190-201 y el período de extensión de 96 semanas del estudio 190-202, y muestra durabilidad del efecto del tratamiento (consulte la Figura 2).

La tasa media de deterioro en pacientes tratados con 300 mg de Brineura una vez cada dos semanas fue 0,40 puntos cada 48 semanas en el estudio 190-201 y 0,27 puntos cada 48 semanas en el estudio 190-202 a las 96 semanas. En comparación con la tasa esperada de deterioro según la historia natural, los resultados del estudio son estadísticamente significativos ( $p < 0,0001$ ) (consulte la Tabla 4). El efecto del tratamiento observado se consideró clínicamente significativo en función de la historia natural de la enfermedad CLN2 no tratada.

**Tabla 4: Escala de calificación clínica de 0 a 6 puntos de la función motora-lingüística en la CLN2: Tasa de deterioro (Población por intención de tratar [Intent to Treat, ITT])**

| Tasa de deterioro                       | (puntos/48 semanas) <sup>a</sup><br>General (n = 23) | (puntos/48 semanas) <sup>a</sup> a las 96<br>semanas<br>General (n=23) |
|---|--|--|
| Media (DE)                              | 0,40 (0,809) <sup>b</sup>                            | 0,27 (0,350) <sup>b</sup>  |
| Mediana                                 | 0,00   | 0,34   |
| Mín., Máx.                              | -0,88, 2,02  | -0,35, 1,00  |
| Límites del IC <sup>c</sup><br>del 95 % | 0,05, 0,75   | 0,12, 0,42   |
| Valor de p                              | <0,0001 <sup>d</sup>                                 | <0,0001 <sup>d</sup>   |

<sup>a</sup> Tasa de deterioro de pacientes cada 48 semanas: (puntaje inicial de CLN2 - último puntaje de CLN2) / (tiempo transcurrido en unidades de 48 semanas)

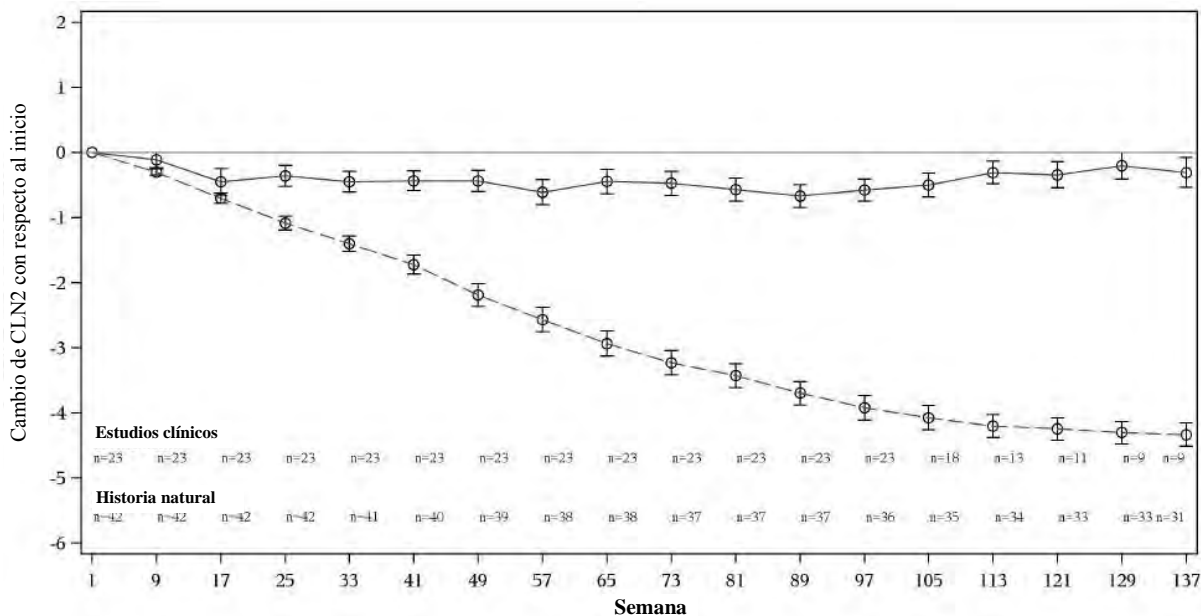
<sup>b</sup> Las estimaciones positivas indican un deterioro clínico; las estimaciones negativas indican una mejoría clínica

<sup>c</sup> IC: Intervalo de Confianza

<sup>d</sup> Valor de p basado en una prueba T de 1 muestra que compara la tasa de deterioro con el valor 2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
 BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
 ICV 150 mg/5 mL

**Figura 2: Cambio medio en el puntaje de CLN2 con respecto al inicio (grupo de control de historia natural frente a pacientes tratados con 300 mg de Brineura, una vez cada dos semanas)**



Las barras verticales representan el error estándar de la media  
 Línea continua: Estudios clínicos 190-201 y 190-202  
 Línea punteada: Grupo de control de historia natural de 190-901

Los puntajes de visión y convulsiones combinados con el puntaje de CLN2 (dominios motor y lenguaje) se mantienen estables. Las mediciones de volumetría por RM muestran una disminución en la velocidad de la pérdida de masa.

### Población pediátrica

Brineura se ha estudiado en niños de 3 a 8 años de edad al momento de iniciar el tratamiento en el estudio pivotal. Es importante iniciar el tratamiento en los niños lo antes posible, aunque no se incluyeron pacientes menores de 3 años en el estudio pivotal.

El estudio 190-203 es un estudio clínico abierto en curso que evalúa la seguridad y la eficacia en pacientes desde el nacimiento hasta los 18 años. La posología se basó en el análisis de las diferencias en los valores de masa cerebral para niños menores de 3 años.

### **5.3 Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de la cerliponasa alfa se evaluó en pacientes con enfermedad CLN2 que recibieron perfusiones intracerebroventriculares de 300 mg durante aproximadamente 4,5 horas una vez cada dos semanas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

Todos los parámetros farmacocinéticos fueron similares después de la perfusión inicial el día 1 y después de las perfusiones de la semana 5 y la semana 13, lo cual indica que no hay una acumulación evidente ni una farmacocinética dependiente del tiempo de cerliponasa alfa en el LCR o el plasma cuando se administra a dosis de 300 mg una vez cada dos semanas. Los parámetros farmacocinéticos en el LCR se evaluaron en 17 pacientes y se resumen en la Tabla 5, mostrada a continuación. La farmacocinética de cerliponasa alfa se evaluó en 13 pacientes, y se caracterizó una mediana de  $T_{\text{máx.}}$  de 12,0 horas (desde el inicio de la perfusión), una media de  $C_{\text{máx.}}$  de 1,39  $\mu\text{g/mL}$ , y una media de  $\text{AUC}_{0-t}$  de 24,1  $\mu\text{g-hora/mL}$ . No hubo un efecto evidente de los ADA en suero o LCR sobre la farmacocinética en plasma o LCR, respectivamente.

El volumen de distribución estimado en LCR de la cerliponasa alfa tras la perfusión intracerebroventricular de 300 mg de Brineura (mediana de  $V_{\text{ss}} = 245 \text{ mL}$ ) supera el volumen típico de LCR (100 mL).

La cerliponasa alfa es una proteína y se espera que se degrade mediante hidrólisis de péptidos.

**Tabla 5: Propiedades farmacocinéticas tras la primera perfusión intracerebroventricular (aproximadamente 4 horas de duración) de 300 mg de cerliponasa alfa en el LCR**

| Parámetro                               | LCR (N=17)<br>Media (DE) |
|---|--------------------------|
| $T_{\text{máx.}}$ *, h                  | 4,50 [4,25, 5,75]        |
| $C_{\text{máx.}}$ , $\mu\text{g/mL}$    | 1490 (942)               |
| $\text{AUC}_{0-t}$ , $\mu\text{g-h/mL}$ | 9510 (4130)              |
| $V_z$ , mL                              | 435 (412)                |
| CL, mL/h                                | 38,7 (19,8)              |
| $t_{1/2}$ , h                           | 7,35 (2,90)              |

\* $T_{\text{máx.}}$  expresado como el tiempo desde el inicio de una perfusión de ~4 horas y presentado como la mediana [mín., máx.], y ocurrió en el primer punto cronológico de obtención de muestras posterior a la perfusión

#### Distribución

El volumen de distribución estimado de la cerliponasa alfa tras la perfusión intracerebroventricular de 300 mg ( $V_z = 435 \text{ mL}$ ) supera el volumen típico de LCR (100 mL), lo cual sugiere distribución a los tejidos fuera del LCR. Las altas razones de LCR a plasma en la  $C_{\text{máx.}}$  y el  $\text{AUC}_{0-t}$  (aproximadamente 1000 y 400, respectivamente) sugieren que la mayor parte de la cerliponasa alfa administrada permanece localizada en el SNC.

#### Eliminación

La cerliponasa alfa es una proteína y se espera que se degrade metabólicamente mediante hidrólisis de péptidos. En consecuencia, no se espera que la función hepática deteriorada afecte la farmacocinética de la cerliponasa alfa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

### Excreción

La eliminación renal de la cerliponasa alfa se considera una vía menor para la depuración.

### **5.4 Seguridad preclínica**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad y fertilidad con cerliponasa alfa. Con base en el mecanismo de acción, no se espera que la cerliponasa alfa sea tumorigénica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Vida Útil y Condiciones de almacenamiento**

**Vida útil:** 2 años.

Almacenar en posición vertical en un congelador (-25 °C a -15 °C).

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

Almacenar en el envase original para protegerlo de la luz.

Brineura y la solución de lavado descongelados deben usarse inmediatamente. El producto solo se debe extraer de los frasco-ampolla sin abrir, inmediatamente antes del uso. Si el uso inmediato no es posible, los frasco-ampolla sin abrir de Brineura o de solución de lavado se deben almacenar a 2-8 °C y se deben usar en un plazo de 24 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, los frasco-ampolla abiertos o el medicamento en jeringas deben usarse inmediatamente. Si no se usan inmediatamente, los plazos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario.

### **6.2 Manipulación y uso**

Para ver las instrucciones de uso, consulte la sección 4.2: Posología y método de administración.

Brineura se debe administrar con accesorios para perfusión que hayan demostrado ser química y físicamente compatibles con la administración de Brineura y de la solución de lavado. Se deben usar dispositivos de acceso intracerebroventricular y los componentes desechables que se mencionan a continuación o equivalentes para administrar Brineura.

Los dispositivos de acceso intracerebroventricular que han demostrado ser compatibles con Brineura y la solución de lavado y que se usan en los estudios clínicos con Brineura incluyen reservorios Codman HOLTER RICKHAM y HOLTER SALMON-RICKHAM, catéter ventricular Codman y reservorio de LCR-ventricular (con catéter) Medtronic.

Brineura es compatible con componentes para perfusión desechables hechos de PVC, PVC (no DEHP) polietileno, polietersulfona (PES), polipropileno (PP) y Politetrafluoroetileno (PTFE). Los siguientes componentes para perfusión desechables se usaron en estudios clínicos de Brineura:

- Jeringa: Luer-Lok Braun y BD



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

- Equipo de extensión: Vía Fresenius Injectomat, equipo de extensión Alaris CC, tubuladura de extensión Vygon Lectro-Cath
- Equipo de extensión con filtro de 0,2 µms: Impromediform GmbH
- Aguja del puerto: Agujas Deltec Gripper

Preparación para la administración de Brineura y la solución de lavado

Se requieren los siguientes componentes (no suministrados) para la correcta administración de Brineura y la solución de lavado (consulte la Figura 1 en la sección 4.2). Todos los componentes para la perfusión deben ser estériles. Brineura y la solución de lavado se suministran y almacenan congelados (consulte la sección 6.1).

- Perfusor programable con un rango de administración y velocidad de administración apropiados y alarmas para oclusión. El perfusor se debe poder programar para administrar el medicamento a una velocidad constante de 2,5 mL/h.
- Dos jeringas de uso único compatibles con el perfusor. Se recomienda un volumen de jeringa de 10 a 20 mL.
- Dos agujas hipodérmicas para jeringa de uso único (21 G, 25,4 mm).
- Un equipo de perfusión de uso único. Se puede agregar una vía de extensión si es necesario. Se recomienda una longitud de 150 a 206 cm (no debe superar los 400 cm) y un diámetro interno de 0,1 cm.
- Se requiere un filtro incorporado de 0,2 µm. El filtro incorporado puede estar integrado al equipo de perfusión. El filtro incorporado se debe colocar tan cerca como sea posible de la aguja de puerto.
- Aguja de puerto con punta angulada (non coring) de calibre 22 o menos y una longitud sugerida de 16 mm. Consulte la recomendación del fabricante del dispositivo de acceso intracerebroventricular con respecto a la aguja del puerto.
- Una jeringa estéril vacía de uso único (para extracción de LCR para verificar la permeabilidad).

El medicamento sin usar u otros materiales residuales deben desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

### 6.3 Lista de excipientes

Brineura y solución de lavado

Fosfato de sodio dibásico heptahidrato

Fosfato de sodio dihidrógeno monohidrato

Cloruro de sodio

Cloruro de potasio

Cloruro de magnesio hexahidrato

Cloruro de calcio dihidrato

Agua para inyectables

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BRINEURA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN  
ICV 150 mg/5 mL

---

#### **6.4 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

**(Incluir material de envase según lo autorizado en el registro sanitario)**

La venta de Brineura requiere receta médica  
BioMarin International Limited, Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork, Irlanda

Registro ISP B-**2769**