

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

BRINEURA SOLUTION SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN ICV 150 mg / 5 mL

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 mamífero (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).

Brineura contiene sodio y potasio

Este medicamento contiene 17,4 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 0,87% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por vial, esto es, esencialmente “exento de potasio”.

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).

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

4.2 Posología y método de administración

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

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 intracranal 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

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de Brineura en niños menores de 3 años.

En los estudios clínicos se instauró el tratamiento con Brineura en niños de entre 1 y 9 años de edad. No hay datos clínicos disponibles en niños menores de 1 año (consulte la sección 5.2). La posología propuesta en niños menores de 2 años se calculó en función de la masa cerebral. El tratamiento se debe basar en los

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

beneficios y los riesgos que determine el médico para el paciente concreto. Es importante comenzar el tratamiento en los pacientes lo antes posible.

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).

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) 300 (dosis posteriores)	6,7 (primeras 4 dosis) 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.

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

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.

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 debe ser transparente a ligeramente opalescente e incoloro 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 debe ser clara e incolora. 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. Cesar con Brineura los elementos del sistema de perfusión.
4. 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).

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

5. Prepare el cuero cabelludo para la perfusión intracerebroventricular mediante una técnica aséptica de acuerdo con los protocolos institucionales.
6. Inserte la aguja de puerto en el dispositivo de acceso intracerebroventricular.
7. 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.
8. Conecte el equipo de perfusión a la aguja de puerto (consulte la Figura 1). Se requiere un filtro incorporado de 0,2 μ m.
 - Asegure los accesorios de perfusión de acuerdo con el estándar de atención institucional.
9. 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.**
10. Inicie la perfusión de Brineura a una velocidad de 2,5 mL por hora.
11. Inspeccione periódicamente el sistema de perfusión durante la perfusión para detectar signos de fuga o falla en la administración.
12. 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.

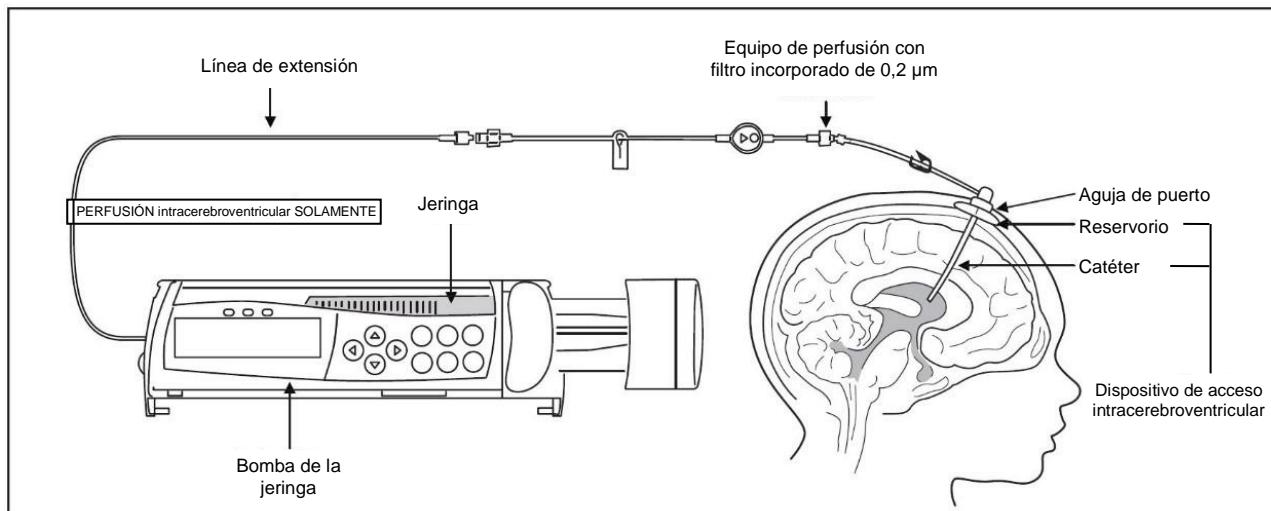


Figura 1: Preparación del sistema de perfusión

Perfusión intracerebroventricular de la solución de lavado

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

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 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.
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 6.2.

4.3 Contraindicaciones

- Pacientes con CLN2 con derivación ventriculoperitoneal.
- No se debe administrar Brineura si hay signos y síntomas de 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).

4.4 Advertencias y precauciones

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

4.4.1 Complicaciones relacionadas con el dispositivo

Brineura se debe administrar usando una técnica aséptica para reducir el riesgo de infección. En pacientes tratados con Brineura, se observaron infecciones relacionadas con el dispositivo médico de acceso intracerebroventricular, incluida infecciones subclínicas y meningitis. Puede haber meningitis con los siguientes síntomas: fiebre, dolor de cabeza, rigidez de la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas, vómitos y cambios en el estado mental. En estudios clínicos, 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 encuentra: 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 períodos 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 intracerebroventricular. Se deben extremar las precauciones en los pacientes propensos a presentar complicaciones con la administración.

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

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

Se han reportado reacciones anafilácticas con Brineura. 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. Si se produce una reacción anafiláctica, se debe tener precaución en la readministración.

4.4.4 Población Pediátrica

Los datos para los pacientes que presentaban progresión de la enfermedad avanzada cuando se instauró el tratamiento son limitados, y no se dispone de datos clínicos en niños menores de 1 años. En los recién nacidos la integridad de la barrera hematoencefálica puede estar disminuida. En niños menores de 3 años, el aumento de la exposición periférica al medicamento no estuvo asociado a un cambio evidente en el perfil de seguridad (consulte las secciones 4.8 y 5.3).

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.

4.6.2 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 sólo debe administrarse en una mujer embarazada si es claramente necesario.

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

4.6.3 Lactancia

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

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

Las reacciones adversas descritas en esta sección se evaluaron en 38 pacientes con la enfermedad CLN2 que recibieron al menos una dosis de Brineura en estudios clínicos de hasta 309 semanas o en el uso post comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) observadas durante los estudios clínicos con Brineura incluyen pirexia, convulsiones, concentración baja de proteínas en el LCR, anomalías electrocardiográficas, vómitos, problemas con la aguja, hipersensibilidad, e infecciones asociadas al dispositivo. 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.

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

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

MedDRA Aparatos y sistemas	MedDRA Término preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección relacionada con el dispositivo ^a Meningitis	Muy frecuente Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad Reacciones anafiláctica	Muy frecuente Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones ^b Cefalea Pleocitosis del LCR	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Trastorno gastrointestinal	Muy frecuente Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción en la piel Urticaria	Frecuente Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia ^c Sensación de agitación Irritación en el sitio del dispositivo	Muy frecuente Frecuente Frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento de las proteínas en el LCR Anomalías en el ECG Disminución de las proteínas en el LCR	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente
Problemas con el producto	Fuga del dispositivo Problema con la aguja ^d Funcionamiento defectuoso del dispositivo Oclusión del dispositivo ^e Ruptura del dispositivo Desplazamiento del dispositivo ^f	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Frecuente Frecuencia no conocida

^a Las infecciones relacionadas con el dispositivo incluyeron *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*.

^b Convulsiones atónicas, convulsión clónica, crisis atónicas con caída, epilepsia, convulsión tonico-clónica generalizada, myoclonical epilepsia, convulsiones parciales, ausencias típicas, convulsión, convulsión repetitiva y estado epiléptico.

^c Pirexia incluye los términos preferidos combinados "Pirexia" y "Aumento de la temperatura corporal".

^d Desplazamiento de la aguja de perfusión

^e Obstrucción del flujo en el catéter.

^f Durante los ensayos clínicos no se produjeron desplazamientos del dispositivo.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Convulsiones

Las convulsiones son una manifestación común de la enfermedad por CLN2 y se espera que ocurran en esta población. En los estudios clínicos, 31 de 38 (82%) de los pacientes que recibieron la cerliponasa alfa experimentaron un acontecimiento que se asignó a la consulta estandarizada en el MedDRA para convulsiones. Los acontecimientos de convulsiones que se notificaron con más frecuencia fueron convulsión, epilepsia y convulsión tonicoclónica generalizada. Globalmente, el 4 % de todos los eventos de convulsiones se consideraron relacionados con la cerliponasa alfa, y fueron de leves a graves, de grados 1-4 según los criterios CTCAE. Las convulsiones fueron controladas con terapias anticonvulsivantes estándar y no llevaron a la interrupción del tratamiento con Brineura.

Hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en 19 de los 38 pacientes (50 %) tratados con Brineura. 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 6 pacientes y ningún paciente suspendió el tratamiento. Se informaron reacciones de hipersensibilidad en 5 de 8 (63 %) de los pacientes de < 3 años comparado con 14 de 30 (47 %) de los pacientes \geq 3 años. 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.

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 (rhTPP1), 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

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

alfa se activa en el lisosoma y la forma proteolítica activada de rhTPP1 cliva los tripeptídos del extremo N de las proteínas.

Immunogenicidad

Los anticuerpos frente al medicamento (ADA, por sus siglas en inglés) en el suero y el LCR se detectaron muy frecuentemente. No se observó ningún efecto aparente del impacto de ADA sobre la farmacocinética, la eficacia o la seguridad. Sin embargo, los datos son limitados.

5.2 Propiedades farmacodinámicas/Estudios clínicos

La seguridad y la eficacia de Brineura se evaluaron en tres estudios clínicos abiertos en un total de 38 pacientes con la enfermedad CLN2, de entre 1 y 9 años de edad al inicio de los estudios, se compararon con pacientes no tratados con la enfermedad CLN2, obtenidos de una base de datos de evolución natural (grupo de control de evolución 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 (denominada puntaje de ML de la Escala de calificación clínica de CLN2). 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.

Tabla 3: Puntaje para los dominios motor y lenguaje (ML) - 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

En el estudio pivotal 190-201, un total de 24 pacientes, de 3 a 9 años de edad al inicio, fueron tratados con Brineura 300 mg una vez cada dos semanas. De estos, 23 pacientes fueron tratados durante 48 semanas (1

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

paciente se retiró después de la semana 1 debido a la incapacidad de continuar con los procedimientos del estudio). El puntaje inicial medio de ML fue 3,5 (desviación estándar [DE] 1,20) con un rango de 1 a 6; no se estudió a ningún paciente con progresión de la enfermedad avanzada (criterios de inclusión: progresión leve a moderada de la CLN2).

Un total de 20 de 23 (87 %) pacientes que recibieron Brineura durante 48 semanas no tuvieron una disminución irreversible de 2 puntos en comparación con la disminución esperada de 2 puntos cada 48 semanas en la población de pacientes no tratados ($p=0,0002$, prueba binomial asumiendo $p_0= 0,50$). Un total de 15 pacientes de 23 (65 %) no tuvieron una disminución general en el puntaje de ML, independientemente del puntaje inicial, y 2 de estos 15 pacientes aumentaron su puntaje en un punto durante el período de tratamiento. Cinco pacientes experimentaron una disminución de un solo punto y 3 pacientes experimentaron una disminución de 2 puntos.

Los 23 pacientes completaron el estudio 190-201 y continuaron en el estudio de extensión 190-202, en el que fueron tratados con Brineura a 300 mg cada dos semanas para una duración total de 288 semanas. Los resultados de eficacia de los estudios 190-201 y 190-202 se agruparon y compararon con un grupo de control de evolución natural que incluyó pacientes que cumplían los criterios de inclusión de los estudios 190-201 y 190-202. La mediana de tiempo hasta una disminución irreversible de 2 puntos o un puntaje de ML de 0 en pacientes tratados con Brineura ($N=23$) fue de 272 semanas en comparación con 49 semanas en el grupo de control de evolución natural ($N=42$) (cociente de riesgo 0,14, IC del 95 % 0,06 a 0,33; $p<0,0001$). La mediana de tiempo hasta un puntaje de ML de 0, que marca la pérdida de toda capacidad para deambular y comunicarse, no se alcanzó en los pacientes tratados con Brineura en comparación con 109 semanas en el grupo de control de evolución natural (cociente de riesgo, 0,01; IC del 95 %, 0,00 a 0,08; $p<0,0001$).

Un análisis de supervivencia exploratorio mostró que la mediana de edad estimada de muerte para el grupo de control de evolución natural fue de 10,4 años; IC del 95 %, 9,5 a 12,5 años. No se produjeron muertes en los pacientes tratados con Brineura durante el estudio, la mediana de edad (mín., máx.) en la última evaluación fue de 10,3 (7,8; 13,1) años ($N = 23$).

La tasa media de deterioro en pacientes tratados con 300 mg de Brineura una vez cada dos semanas fue 0,38 puntos cada 48 semanas. En comparación con la tasa estimada de deterioro según la evolución natural de 2,13 puntos cada 48 semanas, 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 evolución 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) ^a	Participantes de 190-201/202 General (n = 23)	Grupo de control con evolución natural (n = 42)	Valor de p ^b
Media (DE)	0,38 (0,499) ^c	2.13 (0,952) ^c	<0.0001
Mediana	0.30	2.08	
Mín., Máx.	0,00, 2,18	0,45, 4,27	

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

Límites del IC ^c del 95 %	0,16, 0,59	1,84, 2,43	
--------------------------------------	------------	------------	--

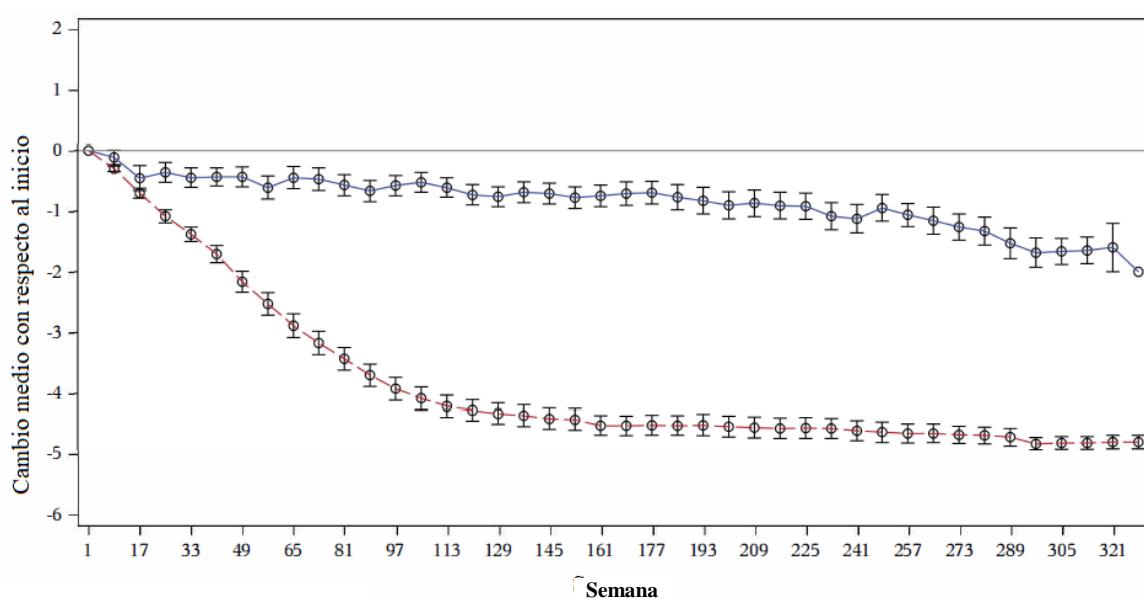
^a Tasa de deterioro de pacientes cada 48 semanas: (puntaje inicial de CLN2 - último puntaje de CLN2) / (tiempo transcurrido en unidades de 48 semanas)

^b Valor de p basado en una prueba T de 1 muestra que compara la tasa de deterioro con el valor 2

^c Las estimaciones positivas indican un deterioro clínico; las estimaciones negativas indican una mejoría clínica

La tasa de descenso en los pacientes tratados con Brineura, en comparación con el grupo control con evolución natural (n = 42 pacientes), sigue mostrando la atenuación de la progresión de la enfermedad y la perdurabilidad del efecto del tratamiento hasta la última evaluación (Semana 321) (ver Figura 2).

Figura 2: Cambio medio con respecto al inicio en la escala 0-6 para los dominios motor y del lenguaje
(Grupo de control de evolución natural frente a pacientes tratados con 300 mg de Brineura, una vez cada dos semanas)



190-201/202 N: 23 23 23 23 23 23 23 23 23 23 23 23 23 23 22 22 22 22 22 21 20 18 16 5 1
 Historia Natural N: 42 42 42 40 39 37 36 34 34 32 30 29 26 25 23 22 20 19 17 15 14 14

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 evolución natural de 190-901

Las mediciones de volumetría por RM muestran una disminución en la velocidad de la pérdida de masa.

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

En el estudio 190-203 un total de 14 pacientes con CLN2, de edades entre 1 y 6 años al inicio (8 de los 14 eran menores de 3 años) recibieron tratamiento con Brineura durante un período de hasta 142,6 semanas (1 paciente dejó de recibir tratamiento comercialmente) y un seguimiento de seguridad de durante 24 semanas. El puntaje medio inicial (DE) de ML fue de 4,6 (1,69) con un intervalo de 1 a 6.

Los pacientes tratados con Brineura se vincularon a comparadores de evolución natural en función de la edad, el puntaje de la actividad motriz y del lenguaje de la CLN2 y el genotipo agrupado. La tasa media (\pm DE) del descenso en la escala de ML fue de 0,15 (0,243) puntos cada 48 semanas para los pacientes emparejados tratados con Brineura (N = 12) y 1,30 (0,857) puntos cada 48 semanas para los comparadores de evolución historia natural emparejados (N = 29). Hubo una diferencia media de 1,15 puntos (EE 0,174), IC del 95 % 0,80; 1,50 puntos en la tasa de descenso entre los grupos; p < 0,0001.

La mediana de tiempo para un descenso irreversible de 2 puntos o puntaje de 0 en pacientes tratados con Brineura no fue alcanzado hasta la última evaluación (Semana 169) en comparación con 103 semanas en los comparadores de evolución natural (cociente de riesgo 0,091: IC del 95 %, 0,021; 0,393; p < 0,0001). La mediana de tiempo para un puntaje ML de 0 no se alcanzó en los pacientes tratados con Brineura en comparación con 163 semanas en los comparadores de evolución natural emparejados (cociente de riesgo, 0,00; IC del 95 %, 0,00; 0,00; p = 0,0032). En 10 de los 12 pacientes (83 %) tratados hubo un descenso de menos de 2 puntos en la escala de ML con respecto al inicio hasta la última evaluación. En ocho pacientes (67 %) no hubo progresión clínica en la escala de ML, dos (17 %) perdieron un solo punto y 2 (17 %) perdieron 2 puntos. Ningún paciente tratado alcanzó un puntaje de ML de cero en comparación con 10 de 29 (34 %) de los comparadores de evolución natural compatibles.

En pacientes menores de 3 años, la tasa media (DE) del descenso en la escala de ML fue de 0,04 (0,101) puntos cada 48 semanas para pacientes tratados emparejados (N = 8) en comparación con 1,09 (0,562) puntos cada 48 semana para comparadores de evolución natural compatibles (N = 20) (diferencia de 1,05 puntos; p < 0,0001). Siete de los pacientes tratados menores de 3 años con un puntaje de ML de 6 al inicio permanecieron en un puntaje de ML de 6 en el último punto temporal medido, que representa la marcha y el lenguaje prácticamente normales. Tres de estos 7 pacientes permanecieron sin otros síntomas de CLN2 en la semana 145, según la evaluación de la escala de valoración de la CLN2, las imágenes cerebrales y los acontecimientos adversos, mientras que todos los comparadores compatibles se volvieron sintomáticos. En esta población, los pacientes tratados con Brineura mostraron un retraso en la aparición de la enfermedad.

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/5mL

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 $T_{máx}$ de 12,0 horas (desde el inicio de la perfusión), una media de $C_{máx}$ de 1,39 $\mu\text{g/mL}$, y una media de AUC_{0-t} de 24,1 $\mu\text{g}\cdot\text{hora/mL}$. 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 $V_{ss} = 245 \text{ mL}$) 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) Media (DE)
$T_{máx}^*$, h	4,50 [4,25, 5,75]
$C_{máx}$, $\mu\text{g/mL}$	1490 (942)
AUC_{0-t} , $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	9510 (4130)
V_z , mL	435 (412)
CL, mL/h	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, h	7,35 (2,90)

* $T_{máx}$ 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 $C_{máx}$ y el 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.

Excreción

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

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

Población pediátrica de 0 a 3 años

A los pacientes pediátricos con CLN2 de 1 a < 2 años (n = 2) y de 2 a < 3 años (n = 6) se les administró cerliponasa alfa según el régimen de dosificación pediátrico recomendado durante un período de hasta 144 semanas. La exposición del LCR estaba dentro del intervalo caracterizado por ser seguro y efectivo en el estudio pivotal. La exposición plasmática en pacientes más jóvenes mostró una tendencia mayor que el intervalo caracterizado en el estudio pivotal, sin embargo, la exposición plasmática mayor no estuvo asociada con cambios evidentes en el perfil de seguridad. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes menores de 1 año.

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 a 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

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

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 una cúpula de silicona con base de acero inoxidable o polipropileno unido a un catherer de silicona.

Brineura es compatible con componentes para perfusión desechables hechos de PVC, PVC (no DEHP) polietileno, polietersulfona (PES), polipropileno (PP) y Politetrafluoroetileno (PTFE).

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.

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

6.3 Lista de excipientes

Brineura y solución de lavado:

Fosfato de Sodio Dibásico Heptahidrato
Fosfato de Sodio Monobásico Monohidrato
Cloruro de Sodio
Cloruro de Potasio
Cloruro de Magnesio Hexahidrato
Cloruro de Calcio Dihidrato
Agua para inyectables

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

Estuche de cartulina impreso que contiene 2 (dos) frasco-ampolla de medicamento y 1 (un) frasco-ampolla de solución de lavado. Los frasco-ampolla son de vidrio tipo I de borosilicato, con tapón de goma de butilo de 20 mm, con cubierta de con recubrimiento de fluoropolímero y casquete de 20 mm de aluminio y tapa tipo flip-off plástica. Más folleto de información al paciente. Todo debidamente rotulado y sellado.

Contenido: 3 frasco-ampolla (2 frasco-ampolla de Brineura y 1 frasco-ampolla de solución de lavado), cada uno conteniendo 5 mL de solución.

La venta de Brineura requiere receta médica

Titular: BioMarin Chile SpA- Miraflores 222, P-28, Santiago, Chile

Elaborador de Producto Terminado: VETTER PHARMA - FERTIGUNG GMBH & CO. KG

Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania

Registro ISP B-2769