

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brineura 150 mg solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Brineura contiene 150 mg de cerliponasa alfa* en 5 ml de solución.

Cada ml de solución para perfusión contiene 30 mg de cerliponasa alfa.

*Se elabora en células de mamífero (ovario de hámster chino).

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial contiene 17,4 mg de sodio en 5 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución incolora o de color amarillo claro, transparente o ligeramente opalescente que en ocasiones puede contener fibras translúcidas o partículas opacas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Brineura está indicado para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroidea de tipo 2 (LNC2), también llamada déficit de tripeptidil-peptidasa 1 (TPP1).

4.2 Posología y forma 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.

Posología

La dosis recomendada es de 300 mg de cerliponasa alfa administrados en semanas alternas mediante perfusión intracerebroventricular.

En los pacientes de menos de 2 años de edad se recomienda usar dosis más bajas (ver la sección Población pediátrica).

Se recomienda tratar previamente a los pacientes con antihistamínicos, con o sin antipiréticos, entre 30 y 60 minutos antes del inicio de 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

Puede ser necesario plantearse ajustar la dosis en los pacientes que puedan no tolerar la perfusión. Se puede disminuir la dosis en un 50 % y/o reducir la velocidad de la perfusión.

En caso de que se interrumpa la perfusión debido a una reacción de hipersensibilidad, se debe reiniciar con una velocidad equivalente 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 su velocidad en los pacientes que, a criterio del médico responsable, presenten síntomas como cefalea, náuseas, vómitos o estado mental disminuido que hagan pensar en un posible aumento de la presión endocraneal durante la perfusión. Estas precauciones son especialmente importantes en los pacientes menores de 3 años de edad.

Población pediátrica

En los estudios clínicos se instauró el tratamiento con Brineura en niños de entre 1 y 9 años de edad. No existen datos clínicos para niños menores de 1 año de edad (ver sección 5.1). La posología que se propone para los niños menores de 2 años se ha calculado en función de la masa cerebral. El tratamiento se debe basar en los beneficios y los riesgos que determine el médico para el paciente concreto. Es importante iniciar el tratamiento en los pacientes lo antes posible.

La posología elegida para los pacientes depende de su edad en el momento del tratamiento y deberá irse ajustando en consonancia (ver la Tabla 1).

Tabla 1: Dosis y volumen de Brineura

Grupos de edad	Dosis total administrada en semanas alternas (mg)	Volumen de la solución de Brineura (ml)
desde el nacimiento hasta < 6 meses	100	3,3
de 6 meses a < 1 año	150	5
de 1 año a < 2 años	200 (4 primeras dosis) 300 (dosis posteriores)	6,7 (4 primeras dosis) 10 (dosis posteriores)
2 años o más	300	10

Forma 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 y la solución de lavado solo deben administrarse por vía intracerebroventricular. Los viales de Brineura y de la solución de lavado son para un solo uso.

Brineura se administra mediante perfusión en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de un reservorio y un catéter que se implantan durante una intervención quirúrgica (dispositivo de acceso intracerebroventricular). El dispositivo de acceso intracerebroventricular debe implantarse antes de la primera perfusión. El dispositivo de acceso intracerebroventricular implantado debe permitir la administración terapéutica en los ventrículos cerebrales.

Tras la perfusión de Brineura se debe utilizar una cantidad calculada de la solución de lavado para limpiar los elementos del sistema de perfusión, incluido el dispositivo de acceso intracerebroventricular, a fin de administrar la totalidad del medicamento y de mantener la

permeabilidad del dispositivo de acceso intracerebroventricular (ver sección 6.6). Es necesario descongelar los viales de Brineura y de la solución de lavado antes de la administración. La velocidad de perfusión del medicamento y de la solución de lavado es de 2,5 ml/hora. El tiempo de perfusión completo del medicamento y la solución de lavado necesaria es de entre 2 y 4,5 horas, aproximadamente, en función de la dosis y el volumen administrados.

Perfusión intracerebroventricular de Brineura

Administrar Brineura **antes** de la solución de lavado.

1. Marcar la vía de perfusión con «solo perfusión intracerebroventricular».
2. Acoplar la jeringa que contiene Brineura a la alargadera, si se usa; en caso de no usarse, conectar la jeringa al equipo de perfusión. El equipo de perfusión debe tener un filtro interior de 0,2 μ m. Ver Figura 1.
3. Cebiar con Brineura los elementos del sistema de perfusión.
4. Comprobar que en el cuero cabelludo no hay signos de fuga o avería del dispositivo de acceso intracerebroventricular ni infecciones. No administrar Brineura si existen signos y síntomas agudos de fuga o avería del dispositivo de acceso intracerebroventricular o infecciones por el dispositivo (ver las secciones 4.3 y 4.4).
5. Preparar el cuero cabelludo para la perfusión intracerebroventricular empleando una técnica aséptica acorde con los protocolos asistenciales del centro.
6. Insertar la aguja de reservorio en el dispositivo de acceso intracerebroventricular.
7. Conectar otra jeringa estéril vacía (de 3 ml como máximo) a la aguja de reservorio. Extraer de 0,5 ml a 1 ml de LCR para comprobar la permeabilidad del dispositivo de acceso intracerebroventricular.
 - **No volver a introducir el LCR en el dispositivo de acceso intracerebroventricular.** Se deben analizar con regularidad muestras de LCR para descartar infecciones (ver sección 4.4).
8. Acoplar el equipo de perfusión a la aguja de reservorio (ver Figura 1).
 - Fijar los elementos del sistema según los protocolos asistenciales del centro.
9. Insertar la jeringa que contiene Brineura en la bomba de jeringa y programarla para administrar la perfusión a una velocidad de 2,5 ml por hora.
 - Programar las alarmas de la bomba de forma que se activen con la configuración más sensible para los límites de presión, velocidad y volumen. Consultar el manual de instrucciones del fabricante de la bomba de jeringa para obtener más información.
 - **No administrar en bolo ni manualmente.**
10. Iniciar la perfusión de Brineura a una velocidad de 2,5 ml por hora.
11. Revisar periódicamente el sistema de perfusión para detectar signos de fugas o de fallo en la administración durante la perfusión.
12. Verificar que la «jeringa de Brineura» colocada en la bomba de jeringa esté vacía una vez finalizada la perfusión. Desacoplar y retirar la jeringa vacía de la bomba y desconectarla de los tubos. Desechar la jeringa vacía de acuerdo con la normativa local.

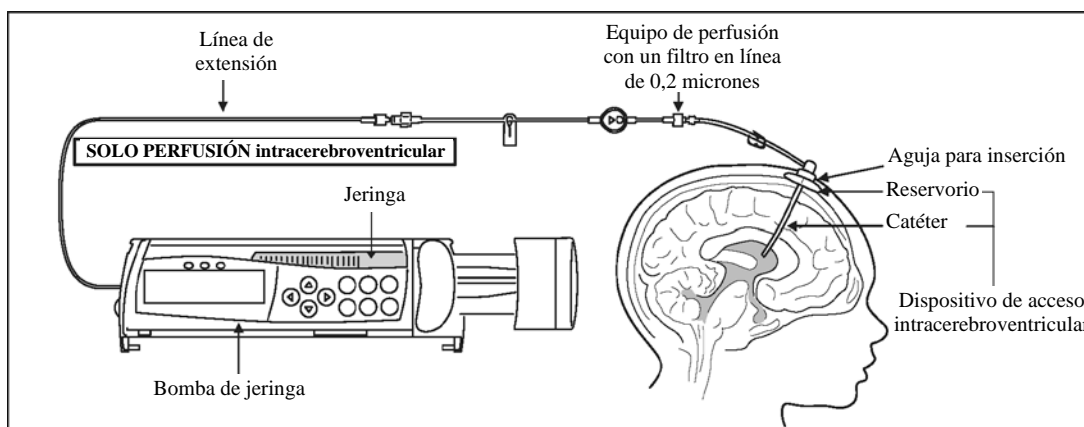


Figura 1: Configuración del sistema de perfusión

Perfusión intracerebroventricular de la solución de lavado

Administrar la solución de lavado suministrada **después** de que haya finalizado la perfusión de Brineura.

1. Acoplar la jeringa que contiene el volumen calculado de la solución de lavado a los elementos del sistema de perfusión (ver sección 6.6).
2. Insertar la jeringa que contiene la solución de lavado en la bomba de jeringa y programarla para administrar la perfusión a una velocidad de 2,5 ml por hora.
 - Programar las alarmas de la bomba de forma que se activen con la configuración más sensible para los límites de presión, velocidad y volumen. Consultar el manual de instrucciones del fabricante de la bomba de jeringa para obtener más información.
 - **No administrar en bolo ni manualmente.**
3. Iniciar la perfusión de la solución de lavado a una velocidad de 2,5 ml por hora.
4. Revisar periódicamente los elementos del sistema de perfusión para detectar signos de fugas o de fallo en la administración durante la perfusión.
5. Verificar que la «jeringa de la solución de lavado» colocada en la bomba de jeringa esté vacía una vez finalizada la perfusión. Desacoplar y retirar la jeringa vacía de la bomba y desconectarla de la vía de perfusión.
6. Retirar la aguja de reservorio. Aplicar una ligera presión y cubrir con un apósito el lugar de la perfusión de conformidad con los protocolos asistenciales del centro.
7. Desechar los elementos del sistema de perfusión, las agujas, las soluciones no utilizadas y otro material de desecho de acuerdo con la normativa local.

Para consultar las instrucciones de preparación de Brineura y la solución de lavado antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Reacción anafiláctica potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, si fracasa la prueba de reexposición (ver sección 4.4).

Pacientes con LNC2 que tengan derivaciones ventriculoperitoneales.

Brineura no debe administrarse mientras persistan los signos de fuga aguda o avería en el dispositivo de acceso intracerebroventricular o infección por el dispositivo (ver las secciones 4.2 y 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Complicaciones vinculadas con el dispositivo

Brineura debe administrarse empleando una técnica aséptica para reducir el riesgo de infección. Se han observado infecciones por el dispositivo de acceso intracerebroventricular, incluidas infecciones asintomáticas y meningitis, en pacientes tratados con Brineura (ver sección 4.8). La meningitis puede cursar con los siguientes síntomas: fiebre, cefalea, contractura de la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas, vómitos y cambios en el estado mental. Se deben analizar de forma sistemática muestras del LCR a fin de detectar infecciones asintomáticas del dispositivo. En los estudios clínicos, se administró tratamiento antibiótico, se sustituyó el dispositivo y se reinstauró el tratamiento con Brineura.

Los profesionales sanitarios deberán inspeccionar la integridad del cuero cabelludo antes de cada perfusión para asegurarse de que no existen alteraciones en el dispositivo de acceso intracerebroventricular. 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.

El lugar de la perfusión y la permeabilidad del dispositivo de acceso intracerebroventricular deben inspeccionarse antes de cada perfusión de Brineura a fin de detectar fugas y/o averías (ver las secciones 4.2 y 4.3). Los signos y síntomas de infecciones por el dispositivo pueden no ser evidentes, por lo que se deben analizar de forma sistemática muestras del LCR a fin de detectar infecciones asintomáticas del dispositivo. Puede ser necesario consultar con un neurocirujano para que confirme la integridad del dispositivo. En caso de avería del dispositivo deberá interrumpirse el tratamiento con Brineura, y puede ser necesario sustituirlo antes de seguir con las perfusiones.

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 intracerebroventricular.

Se deben extremar las precauciones en los pacientes propensos a presentar complicaciones con la administración intracerebroventricular de medicamentos, incluidos los pacientes con hidrocefalia obstructiva.

Controles clínicos y de laboratorio

Las constantes vitales deben controlarse antes de la perfusión, periódicamente durante la misma y después en un entorno clínico. Se debe realizar una evaluación clínica del paciente una vez finalizada la perfusión, y puede ser necesario someterlo a observación durante periodos más largos si existe indicación clínica, sobre todo en los menores de 3 años.

Se debe efectuar una monitorización electrocardiográfica (ECG) durante la perfusión en los pacientes con antecedentes de bradicardia, trastorno de la conducción o una cardiopatía estructural, ya que algunos pacientes con LNC2 pueden presentar trastornos de la conducción o enfermedades cardíacas. En los pacientes sin cardiopatías es necesario realizar ECG de 12 derivaciones con regularidad semestral.

Se deben analizar de forma sistemática muestras del LCR a fin de detectar infecciones asintomáticas del dispositivo (ver sección 4.2).

Reacciones anafilácticas

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas con Brineura. Como medida de precaución, es necesario disponer de acceso fácil a la asistencia médica cuando se administre Brineura. Si se producen reacciones anafilácticas, se debe suspender inmediatamente la perfusión e iniciar el tratamiento médico adecuado. Se debe observar atentamente a los pacientes durante y después de la perfusión. Si se produce una anafilaxia deben extremarse las precauciones en la readministración.

Contenido de sodio y potasio

Este medicamento contiene 17,4 mg de sodio por vial de Brineura y solución de lavado equivalente a 0,87 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

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

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 año de edad. 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 (ver secciones 4.8, 5.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. La cerliponasa alfa es una proteína humana recombinante y, debido a la administración intracerebroventricular, la exposición sistémica es limitada por tanto lo que es improbable que se produzcan interacciones entre la cerliponasa alfa y los medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de cerliponasa alfa en las mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con cerliponasa alfa. Se desconoce si la cerliponasa alfa puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o afectar a la capacidad reproductiva. Brineura solo debe administrarse a una mujer embarazada si es claramente necesario.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de cerliponasa alfa/rmetabolitos en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Brineura.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca del efecto de cerliponasa alfa sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se describen en esta sección se evaluaron en 38 pacientes con LNC2 que recibieron al menos una dosis de Brineura en estudios clínicos de hasta 309 semanas o en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20 %) que se observaron durante los ensayos clínicos con Brineura fueron pirexia, convulsiones, concentración baja de proteínas en el LCR, anomalías electrocardiográficas, vómitos, problemas con la aguja, infecciones

relacionadas con un dispositivo médico e hipersensibilidad. En ninguno de los pacientes fue necesario suspender el tratamiento debido a los acontecimientos adversos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas se enumeran a continuación por la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, según la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Frecuencia de reacciones adversas con Brineura

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Término preferente de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección por el dispositivo ^a Meningitis	Muy frecuentes Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad Reacción anafiláctica	Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Crisis convulsivas ^b Cefalea Pleocitosis en el LCR	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes
Trastornos cardiacos	Bradicardia	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Trastorno gastrointestinal	Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción en la piel Urticaria	Frecuentes Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia ^c Inquietud Irritación en la localización de un dispositivo médico	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de las proteínas en el LCR Anomalías en el ECG Disminución de las proteínas en el LCR	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes
Problemas relativos a productos	Problema del producto: Fuga en el dispositivo Problema con la aguja ^d Disfunción de un dispositivo médico Oclusión del dispositivo médico ^e Rotura del dispositivo médico Descolocación de un dispositivo médico ^f	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuencia no conocida

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*.

^b Crisis atónicas, convulsión clónica, crisis atónicas con caída, epilepsia, convulsión tonicoclónica generalizada, epilepsia mioclónica, convulsiones parciales, ausencias típicas, convulsión, convulsión repetitiva y estado epiléptico.

^c La pirexia incluye los términos preferentes combinados «pirexia» y «temperatura corporal elevada».

^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.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Convulsiones

Las convulsiones son una manifestación frecuente de la LNC2 y cabe esperar que se produzcan en esta población. En estudios clínicos, 31 de 38 de los pacientes que recibieron la cerliponasa alfa (el 82 %) 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 tónico-clónica generalizada. Globalmente, el 4 % del total de acontecimientos de convulsión se consideró relacionado con la cerliponasa alfa y fueron de leves a graves, de grados 1-4 según los criterios CTCAE. Las convulsiones se resolvieron con tratamientos anticonvulsivos de referencia y no dieron lugar a la suspensión del tratamiento con Brineura.

Hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en 19 de los 38 pacientes tratados con Brineura (el 50 %). En 6 pacientes se constataron reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 de los criterios terminológicos comunes para los acontecimientos adversos [CTCAE]), sin que en ninguno de ellos se suspendiera el tratamiento. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en 5 de los 8 pacientes (el 63 %) de < 3 años de edad en comparación con 14 de los 30 pacientes (el 47 %) de ≥ 3 años de edad. Las manifestaciones más frecuentes fueron, entre otras, pirexia con vómitos, pleocitosis e irritabilidad, que no se corresponden con la hipersensibilidad inmunitaria clásica. Estas reacciones adversas se observaron durante la perfusión de Brineura o en las 24 horas siguientes a su finalización, y no interfirieron en el tratamiento. Los síntomas se resolvieron con el paso del tiempo o tras la administración de antipiréticos, antihistamínicos y/o glucocorticoides.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se dispone de información.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros productos para el tracto alimentario y metabolismo, enzimas, código ATC: A16AB17.

Mecanismo de acción

La cerliponasa alfa es una forma recombinante de la tripeptidil-peptidasa 1 humana (rhTPP1). Se trata de una proenzima proteolítica inactiva (zimógeno) que se activa en el lisosoma. La cerliponasa alfa es absorbida por las células diana y translocada a los lisosomas a través del receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes (CI-MPR, también llamado receptor M6P/IGF2). El perfil de glucosilación de la cerliponasa alfa da lugar a una captación celular uniforme y a la selección lisosómica para la activación.

La enzima proteolítica activada (rhTPP1) escinde tripéptidos del extremo N de la proteína diana sin especificidad para sustrato conocida. Los niveles insuficientes de TPP1 causan la LNC2, que provoca neurodegeneración, pérdida de la función neurológica y la muerte durante la infancia.

Capacidad inmunógena

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.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de Brineura se evaluaron en tres estudios clínicos abiertos en un total de 38 pacientes con LNC2, de entre 1 y 9 años de edad al inicio, en comparación con pacientes con LNC2 sin tratamiento de una base de datos sobre la evolución natural de la enfermedad (grupo control con evolución natural). En dichos estudios la progresión se evaluó mediante una escala de valoración clínica específica para la enfermedad con puntuación agregada de los dominios motor y del lenguaje (ver Tabla 3) (denominada la puntuación LM de la escala de valoración clínica de la LNC2). Las puntuaciones de cada dominio van de 3 (prácticamente normal) a 0 (deficiencia profunda), para una posible puntuación total de 6, y cada disminución de una unidad supone un hito importante en la pérdida de las funciones de deambulación y habla previamente adquiridas.

Tabla 3: Puntuación para los dominios motor y del lenguaje - Escala de valoración clínica de la LNC2

Dominio	Puntuación	Valoración
Motor	3	Marcha prácticamente normal. Sin ataxia notable ni caídas patológicas.
	2	Marcha independiente, definida como la capacidad de caminar 10 pasos sin apoyo. Presentará una inestabilidad evidente y puede tener caídas intermitentes.
	1	Necesita ayuda externa para caminar o solo es capaz de gatear.
	0	Ya no puede caminar ni gatear.
Lenguaje	3	Lenguaje aparentemente normal. Inteligible y prácticamente adecuado para su edad. Aún no se observa descenso.
	2	El lenguaje se ha hecho reconociblemente anómalo: algunas palabras inteligibles, puede formular frases cortas para expresar conceptos, peticiones o necesidades. Esta puntuación implica un descenso con respecto a un nivel de habilidad anterior (con respecto al máximo individual alcanzado por el niño).
	1	Apenas comprensible. Pocas palabras inteligibles.
	0	Ninguna palabra ni vocalización inteligible.

En el estudio pivotal 190-201, se trató con 300 mg de Brineura en semanas alternas a un total de 24 pacientes de entre 3 y 9 años de edad al inicio. De estos, recibieron el tratamiento 23 pacientes durante 48 semanas (1 paciente abandonó después de la semana 1 debido a que no era capaz de continuar con los procedimientos del estudio). La puntuación media inicial de LM era de 3,5 (desviación estándar [DE]: 1,20) con un intervalo 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 LNC2).

En 20 de los 23 pacientes (el 87 %) que recibieron Brineura durante 48 semanas no se observó el descenso inalterado previsto de 2 puntos que se observó en la población de pacientes no tratados ($p = 0,0002$, prueba binominal asumiendo una $p_0 = 0,50$). No presentaron deterioro global en la puntuación LM 15 de los 23 pacientes (el 65 %), independientemente de su puntuación inicial, y en

2 de esos 15 pacientes la puntuación aumentó en un punto durante el periodo de tratamiento. En cinco pacientes hubo una disminución de un solo punto, y en 3 pacientes una disminución de 2 puntos.

Los 23 pacientes completaron el estudio 190-201 y continuaron, en el estudio de extensión en curso 190-202, el tratamiento con 300 mg de Brineura en semanas alternas hasta un máximo de 288 semanas. Los resultados de eficacia obtenidos en los estudios 190-201 y 190-202 se agruparon y compararon con los de un grupo de control con evolución natural formado por pacientes que cumplían los criterios de inclusión para los estudios 190-201 y 190-202. La mediana de tiempo para un descenso inalterado de 2 puntos o la puntuación LM de 0 en pacientes tratados con Brineura (N = 23) fue de 272 semanas en comparación con 49 semanas en el grupo de control con 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 una puntuación LM de 0, pérdida notable de toda capacidad para caminar y comunicarse, no se alcanzó en los pacientes tratados con Brineura en comparación con 109 semanas en el grupo de control con 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 con 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 descenso en los pacientes tratados con 300 mg de Brineura en semanas alternas fue de 0,38 puntos cada 48 semanas. Ante la comparación con la tasa de descenso estimada en la evolución natural de 2,13 puntos cada 48 semanas, los resultados del estudio son estadísticamente significativos ($p < 0,0001$) (ver Tabla 4). Se consideró que el efecto del tratamiento observado tenía trascendencia clínica dada la evolución natural de la LNC2 no tratada.

Tabla 4: Escala de valoración clínica de la LNC2 con puntuación de 0 a 6 para los dominios motor y del lenguaje: tasa de descenso a lo largo de 48 semanas (Población por intención de tratar [ITT])

Tasa de descenso (puntos/48 semanas) ^a	190-201/202 participantes Total (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	
Límites del IC del 95 %	0,16; 0,59	1,84; 2,43	

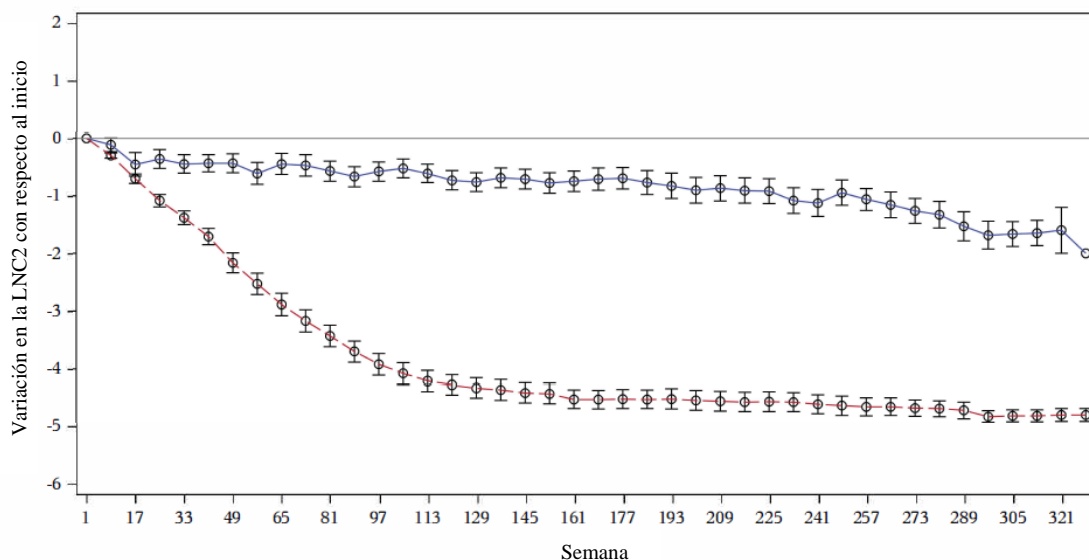
^a Tasa de descenso del paciente en 48 semanas: (puntuación inicial en la escala de valoración de la LNC2 - última puntuación en la escala de valoración de la LNC2)/(tiempo transcurrido en unidades de 48 semanas).

^b El valor de p se basa en la prueba de la t de 1 muestra cuando se compara la tasa de deterioro con el valor 2.

^c Las estimaciones positivas indican descenso clínico; las estimaciones negativas indican mejoría clínica.

La variación media estimada con respecto al inicio en los pacientes tratados con Brineura, en comparación con el grupo control con evolución natural (n = 42 pacientes), mostró 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: Variación media con respecto al inicio en la puntuación de 0-6 para los dominios motor y del lenguaje (Grupo control con evolución natural frente a pacientes tratados con 300 mg de Brineura en semanas alternas)



190-201/202 N:	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 discontinua: grupo control con evolución natural en el estudio 190-901.

Las determinaciones por RMN volumétrica muestran una disminución de la tasa de pérdida.

En el estudio 190-203 un total de 14 pacientes con LNC2, de edades entre 1 y 6 años al inicio (8 de los 14 menores de 3 años de edad) recibieron tratamiento con Brineura durante un periodo de hasta 142,6 semanas (1 paciente dejó de recibir tratamiento comercialmente) y un seguimiento de seguridad de 24 semanas. La puntuación media inicial (DE) de LM fue de 4,6 (1,69) con un intervalo de 1 a 6.

Los pacientes tratados con Brineura se vincularon a comparadores con evolución natural en función de la edad, la puntuación de la actividad motriz y del lenguaje de la LNC2 y el genotipo combinado. La tasa media (\pm DE) del descenso en la escala de LM fue de 0,15 (0,243) puntos cada 48 semanas para los pacientes tratados con Brineura compatibles (N = 12) y 1,30 (0,857) puntos cada 48 semanas para los comparadores con evolución natural compatibles (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 inalterado de 2 puntos o puntuación de 0 en pacientes tratados con Brineura no se alcanzó en la última evaluación (Semana 169) en comparación con 103 semanas en los comparadores con evolución natural (cociente de riesgo 0,091; IC del 95 %, 0,021; 0,393; $p < 0,0001$). La mediana de tiempo para una puntuación LM de 0 no se alcanzó en los pacientes tratados con Brineura en comparación con 163 semanas en los comparadores con evolución natural compatibles (cociente de riesgo, 0,00; IC del 95 %, 0,00; 0,00; $p = 0,0032$). En 10 de los 12 pacientes (el 83 %) tratados hubo un descenso de menos de 2 puntos en la escala de LM con respecto al inicio hasta la última evaluación. En ocho pacientes (el 67 %) no hubo progresión clínica en la escala de LM, dos (el 17 %) perdieron un solo punto y 2 (el 17 %) perdieron 2 puntos. Ningún paciente tratado alcanzó una puntuación LM de cero en comparación con 10 de 29 (34 %) de los comparadores con evolución natural compatibles.

En pacientes menores de 3 años de edad, la tasa media (DE) del descenso en la escala de LM fue de 0,04 (0,101) puntos cada 48 semanas para pacientes tratados compatibles (N = 8) en comparación con 1,09 (0,562) puntos cada 48 semana para comparadores con evolución natural compatibles (N = 20) (diferencia de 1,05 puntos; $p < 0,0001$). Siete de los pacientes tratados menores de 3 años de edad con una puntuación LM de 6 al inicio permanecieron en una puntuación LM de 6 en el último punto temporal medido, que representa la marcha prácticamente normal y el lenguaje. Tres de estos 7 pacientes permanecieron sin otros síntomas de LNC2 en la semana 145, según la evaluación de la escala de valoración de la LNC2, 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.

Circunstancias excepcionales

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la cerliponasa alfa se evaluó en pacientes con LNC2 que recibieron en semanas alternas perfusiones intracerebroventriculares de 300 mg con una duración aproximada de 4,5 horas.

Todos los parámetros farmacocinéticos fueron similares tras la perfusión inicial del día 1 y las perfusiones de la semana 5 y la semana 13, lo cual indica que no existe acumulación ni farmacocinética vinculada con el tiempo aparentes de la cerliponasa alfa en el LCR ni el plasma cuando se administran dosis de 300 mg en semanas alternas. Los parámetros farmacocinéticos en el LCR se evaluaron en 17 pacientes y se resumen en la Tabla 5, que figura más abajo. La farmacocinética plasmática de la cerliponasa alfa se evaluó en 13 pacientes, y se caracterizaron una mediana del $t_{m\acute{a}x.}$ de 12 horas (desde el inicio de la perfusión), una $C_{m\acute{a}x.}$ media de 1,39 $\mu\text{g/ml}$ y un AUC_{0-t} media de 24,1 $\mu\text{g-hora/ml}$. No hubo ningún efecto aparente de ADA séricos o en el LCR sobre la farmacocinética plasmática ni del LCR, respectivamente.

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

Parámetro	LCR (N = 17) Media (DE)
$t_{m\acute{a}x.}$, horas	4,50 [4,25, 5,75]
$C_{m\acute{a}x.}$, $\mu\text{g/ml}$	1 490 (942)
AUC_{0-t} , $\mu\text{g-hora/ml}$	9 510 (4 130)
V_z , ml	435 (412)
Aclaramiento, ml/hora	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, horas	7,35 (2,90)

*El $t_{m\acute{a}x.}$ se expresa como el tiempo transcurrido desde el inicio de una perfusión de ~4 horas y se presenta como la mediana [mín., máx.] y se obtuvo en el primer punto temporal de muestreo tras la perfusión.

Distribución

El volumen de distribución estimado de la cerliponasa alfa tras la perfusión intracerebroventricular de 300 mg ($V_z = 435$ ml) supera el volumen de LCR típico (100 ml), lo cual hace pensar en una distribución a tejidos distintos del LCR. Los elevados cocientes LCR/plasma en la $C_{m\acute{a}x.}$ y el AUC_{0-t} (de aproximadamente 1 000 y 400, respectivamente) apuntan a que la mayor parte de la cerliponasa

alfa administrada permanece en el sistema nervioso central. No es de esperar que la administración intracerebroventricular de cerliponasa alfa dé lugar a concentraciones terapéuticas en el ojo debido al escaso acceso desde el LCR a las células de la retina afectadas y a la presencia de la barrera hematorretiniana.

Eliminación

Dado que la cerliponasa alfa es una proteína, es de esperar que su descomposición metabólica se produzca mediante hidrólisis peptídica. Como consecuencia, no se cree que el deterioro de la función hepática vaya a afectar a la farmacocinética de la cerliponasa alfa.

La eliminación renal de cerliponasa alfa se considera una vía menor para el aclaramiento.

Población pediátrica de 0 a 3 años

A los pacientes pediátricos con LCN2 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 periodo 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 de edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se obtuvieron datos preclínicos sobre seguridad limitados de la cerliponasa alfa en estudios de toxicidad tras dosis única realizados con monos y en estudios tras dosis repetidas en un modelo de perros salchicha de la lipofuscinosis neuronal ceroida de tipo 2 infantil tardía clásica. Este modelo de la enfermedad sirvió fundamentalmente para investigar las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de la cerliponasa alfa, pero también se pretendía evaluar su toxicidad. Sin embargo, los resultados de estos estudios en perros salchicha no son capaces de predecir de forma fiable la seguridad en los seres humanos, ya que la pauta de las perfusiones de cerliponasa alfa era diferente y presentaba una gran variabilidad, incluso intraestudio, debido a las dificultades derivadas del sistema de catéter permanente y a las notables reacciones de hipersensibilidad. Además, en estos estudios se usó una pequeña cantidad de animales, se analizaron principalmente grupos con dosis únicas y carecían de controles adecuados. Por tanto, el desarrollo preclínico no es concluyente con respecto a la seguridad clínica de la cerliponasa alfa. No se han realizado estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad ni toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Solución Brineura para perfusión y solución de lavado

Hidrogenofosfato de sodio heptahidratado
Dihidrógenofosfato de sodio monohidratado
Cloruro de sodio
Cloruro potásico
Cloruro de magnesio hexahidratado
Cloruro de calcio dihidratado
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años

Brineura y la solución de lavado descongelados deben utilizarse de inmediato. El medicamento solo debe extraerse de los viales sin abrir inmediatamente antes de su uso. Si el uso inmediato no es posible, los viales sin abrir de Brineura o la solución de lavado deben almacenarse en una nevera (2 °C-8 °C) y utilizarse en el plazo de 24 horas.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del medicamento en uso durante un periodo de hasta 12 horas a temperatura ambiente (19 °C-25 °C). Por cuestiones microbiológicas, los viales abiertos o el medicamento contenido en jeringas deben usarse inmediatamente. Si no se utilizan de inmediato, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en congelador en posición vertical (entre -25 °C y -15 °C).
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Transporte de viales

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución Brineura para perfusión y solución de lavado

Vial (vidrio de tipo I) con tapón (caucho butílico), con recubrimiento de fluoropolímero, cápsula de cierre (polipropileno) y precinto plegado (aluminio). La cápsula de cierre de Brineura es de color verde y la cápsula de cierre de la solución de lavado es amarilla.

Tamaño del envase:

Cada envase contiene dos viales con 150 mg de cerliponasa alfa en 5 ml de solución para perfusión cada uno y un vial con 5 ml de solución de lavado.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Brineura debe administrarse con un sistema de perfusión con elementos de compatibilidad física y química demostrada con la administración de Brineura y la solución de lavado. Para administrar Brineura deben utilizarse los dispositivos de acceso intracerebroventricular y los elementos desechables con marcado CE que figuran a continuación.

Brineura es compatible con dispositivos de acceso intracerebroventricular hechos de una cúpula de silicona y una base de acero inoxidable o polipropileno conectada a un catéter de silicona.

Brineura es compatible con elementos de perfusión desechables fabricados en PVC, PVC (sin DEHP), polietileno, polietersulfona (PES), polipropileno (PP) y PTFE.

Preparación para la administración de Brineura y la solución de lavado

Para la correcta administración de Brineura y la solución de lavado se necesitan los elementos (no incluidos) que se enumeran a continuación (ver Figura 1 en la sección 4.2). Todos los elementos del sistema de perfusión deben ser estériles. Brineura y la solución de lavado se dispensan y almacenan congelados (ver sección 6.4).

- Una bomba de jeringa programable con el intervalo y la velocidad de administración adecuados y alarmas para administración incorrecta u oclusión. La bomba debe poder programarse para administrar el medicamento a una velocidad constante de 2,5 ml/hora.
- Dos jeringas de un solo uso compatibles con el equipo de la bomba. Se recomienda utilizar jeringas de 10 a 20 ml.
- Dos agujas para jeringa hipodérmica de un solo uso (21 G, 25,4 mm).
- Un equipo de perfusión de un solo uso. Se puede añadir una alargadera si es preciso. Se recomienda una longitud de entre 150 cm y 206 cm (no superar los 400 cm) y un diámetro interno de 0,1 cm.
- Se necesita un filtro interior de 0,2 µm, que puede formar parte del equipo de perfusión. El filtro interior debe estar situado lo más cerca posible de la aguja del reservorio.
- Una aguja del reservorio no enucleadora del calibre 22 o más pequeña; se sugiere una longitud de 16 mm. Consultar las recomendaciones del fabricante del dispositivo de acceso intracerebroventricular con respecto a la aguja de reservorio.
- Una jeringa estéril de un solo uso vacía (para extraer LCR a fin de verificar la permeabilidad).

Descongelar Brineura y la solución de lavado

Descongelar los viales de Brineura y el vial de la solución de lavado a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos. **No** descongelar ni calentar los viales de ninguna otra forma. **No** agitar los viales. Durante el periodo de descongelación se producirá condensación. Se recomienda descongelar los viales fuera de la caja.

Brineura y la solución de lavado deben estar totalmente descongelados y usarse inmediatamente (ver sección 6.3).

No volver a congelar los viales ni congelar las jeringas con Brineura o solución de lavado en su interior.

Inspeccionar los viales de Brineura y la solución de lavado descongelados

Inspeccionar los viales para asegurarse de que estén totalmente descongelados. La solución de Brineura debe ser incolora o de color amarillo claro y transparente o ligeramente opalescente. En ocasiones los viales de Brineura pueden contener fibras translúcidas o partículas opacas. Dichas partículas aparecen de forma natural en la cerliponasa alfa y se eliminan mediante el filtro interior de 0,2 µm sin afectar de forma detectable a la pureza o la concentración de Brineura.

La solución de lavado puede contener partículas que se disuelven cuando el vial se descongela totalmente. La solución de lavado debe ser incolora y transparente.

No usar las soluciones si presentan cambios de color u otras partículas extrañas.

Extraer Brineura

Marcar una jeringa estéril sin usar con «Brineura» y acoplarle una aguja. Retirar las cápsulas de cierre verdes de los dos viales de Brineura. Empleando una técnica aséptica, extraer el volumen de la solución de Brineura que se necesite para la dosis (ver la Tabla 1 en la sección 4.2) con la jeringa estéril marcada con «Brineura». No diluir Brineura. No mezclar Brineura con ningún otro medicamento. Desechar la aguja y los viales vacíos de acuerdo con la normativa local.

Extraer la solución de lavado

Determinar el volumen de solución de lavado necesario para garantizar la administración completa de Brineura en los ventrículos cerebrales. Calcular el volumen de lavado sumando el volumen de cebado de todos los elementos del sistema de perfusión, incluido el dispositivo de acceso intracerebroventricular.

Marcar una jeringa estéril sin usar con «solución de lavado» y acoplarle una aguja. Retirar la cápsula de cierre sobrepuesta amarilla del vial de la solución de lavado. Empleando una técnica aséptica, extraer la cantidad adecuada de solución de lavado del vial con la jeringa estéril nueva marcada con «solución de lavado». Desechar la aguja y el vial con el resto de la solución de acuerdo con la normativa local.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1192/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30/mayo/2017

Fecha de la última renovación: 28/marzo/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive, Novato
94949
Estados Unidos

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irlanda

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Brineura en cada uno de los Estados miembros (EM), el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) deberá acordar con la Autoridad Nacional Competente (ANC) el contenido y el formato de los materiales de formación, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualesquiera otros aspectos del programa.

El TAC deberá garantizar que en todos los EM en los que se comercialice Brineura, todos los profesionales sanitarios (PS) que vayan a manipular/administrar el producto, reciban un programa de formación (es decir, una guía de posología y administración), con el objetivo de prevenir o minimizar el importante riesgo conocido de que el dispositivo (dispositivo) dé problemas (infección/bloqueo/desmontaje), que contenga información sobre:

- la conservación de Brineura;
- las complicaciones relacionadas con el dispositivo (es decir, infecciones, escapes o averías; un neurocirujano deberá confirmar la integridad del dispositivo);
- la preparación de Brineura y de la solución de lavado;
- una descripción detallada y paso por paso de la perfusión por vía intraventriculocerebral de Brineura y de la administración de la solución de lavado (que se administra una vez finalizada la perfusión de Brineura)
- cómo se monitorizará a los pacientes tratados con Brineura.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): estudio 190-504. A fin de evaluar la seguridad a largo plazo de la cerliponasa alfa, incluida la aparición de reacciones de hipersensibilidad graves y anafilácticas, el TAC deberá presentar los resultados de un estudio basado en una fuente de datos adecuada derivada del registro de pacientes con lipofuscinosis ceroide neuronal de tipo 2 (CLN2).	Deben presentarse informes anuales como parte de la re-evaluación anual

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Brineura 150 mg solución para perfusión
cerliponasa alfa

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial de Brineura contiene 150 mg de cerliponasa alfa en 5 ml de solución (30 mg/ml)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes de Brineura y la solución de lavado:
Hidrogenofosfato de sodio heptahidratado
Dihidrógenofosfato de sodio monohidratado
Cloruro de sodio
Cloruro potásico
Cloruro de magnesio hexahidratado
Cloruro de calcio dihidratado
Agua para preparaciones inyectables

Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para perfusión
150 mg/5 ml
Dos viales de 5 ml de solución de Brineura para perfusión
Un vial de 5 ml de solución de lavado

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Descongelar a temperatura ambiente y utilizar de inmediato.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intracerebroventricular

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Los viales abiertos y el medicamento en jeringas deben usarse inmediatamente. Los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en congelador en posición vertical (entre -25 °C y -15 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1192/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL (Solución de Brineura para perfusión)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Brineura 150 mg solución para perfusión
cerliponasa alfa
Vía intracerebroventricular

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

150 mg/5 ml

6. OTROS

Descongelar antes de usar.
Administrar Brineura antes de la solución de lavado.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL (solución de lavado)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Solución de lavado para Brineura
Vía intracerebroventricular

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

Descongelar antes de usar.
Administrar la solución de lavado después de Brineura.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Brineura 150 mg solución para perfusión cerliponasa alfa

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que a usted o a su hijo les administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si usted o su hijo experimentan efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Brineura y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que a usted o a su hijo les administren Brineura
3. Cómo se administra Brineura
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Brineura
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Brineura y para qué se utiliza

Brineura contiene el principio activo cerliponasa alfa, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados tratamientos de sustitución enzimática. Se usa para tratar a pacientes con la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroidea de tipo 2 (LNC2), también llamada déficit de tripeptidil-peptidasa 1 (TPP1).

Las personas con la enfermedad LNC2 no tienen una enzima llamada TPP1, o tienen demasiado poca, y eso produce una acumulación de sustancias llamadas materiales de almacenamiento lisosómico. En las personas con la enfermedad LNC2 estos materiales se acumulan en ciertas partes del organismo, sobre todo en el cerebro.

Cómo funciona Brineura

Este medicamento sustituye a la enzima que falta, la TPP1, con lo que reduce la acumulación de los materiales de almacenamiento lisosómico. Este medicamento actúa para retrasar la progresión de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de que a usted o a su hijo les administren Brineura

No deben administrarle Brineura

- Si usted o su hijo han tenido reacciones alérgicas a la cerliponasa alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6) que pudieran ser potencialmente mortales, y las reacciones volvían a aparecer al administrarle de nuevo la cerliponasa alfa.
- Si usted o su hijo tienen implantado un dispositivo para drenar el líquido en exceso del cerebro.
- Si usted o su hijo tienen en ese momento signos de infección del dispositivo o problemas con él. Su médico puede decidir seguir con el tratamiento una vez que la infección o los problemas con el dispositivo se hayan resuelto.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de que a usted o a su hijo les empiecen a administrar Brineura.

- Usted o su hijo pueden tener problemas con el dispositivo implantado que se usa durante el tratamiento con Brineura (ver sección 4 «Posibles efectos adversos»), incluidas infección o avería en el dispositivo. Entre los signos de que su hijo puede sufrir una infección se encuentran fiebre, cefalea, contractura de la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas, vómitos y cambio en el estado mental. Entre los signos de problemas con el dispositivo se incluyen hinchazón, enrojecimiento del cuero cabelludo, fuga de líquido del dispositivo y abultamiento en el cuero cabelludo. El tratamiento se puede interrumpir si es necesario cambiar el dispositivo o hasta que se cure la infección. En un plazo de 4 años de uso, puede ser necesario cambiar el dispositivo de acceso; dicho cambio será determinado por su médico. Consulte a su médico si tiene alguna pregunta sobre el dispositivo.
- Con este medicamento se pueden producir reacciones alérgicas potencialmente mortales (reacciones anafilácticas). Su médico les hará controles a usted o a su hijo para detectar síntomas de reacciones alérgicas que puedan ser potencialmente mortales, como por ejemplo ronchas, picores o enrojecimiento, hinchazón de los labios, la lengua y/o la garganta, escalofrío, aceleración del ritmo cardíaco, dificultad para respirar, ronquera, coloración azulada de los labios o las puntas de los dedos, tono muscular bajo, desmayos, diarrea o incontinencia. Si se producen estos síntomas, busque atención médica inmediatamente.
- El médico le tomará a usted o a su hijo la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la frecuencia respiratoria y la temperatura antes, durante y después del tratamiento. El médico puede decidir hacerle también otros controles si es necesario.
- El médico le hará cada 6 meses una prueba para descartar anomalías en la actividad eléctrica del corazón (electrocardiograma o ECG). Si usted o su hijo tienen antecedentes de problemas del corazón, el médico o enfermero monitorizará la actividad cardíaca durante cada perfusión.
- El médico puede mandar a analizar muestras del líquido del cerebro para buscar signos de infección.
- Este medicamento no se ha administrado a pacientes con enfermedad avanzada al inicio del tratamiento ni a niños de menos de 1 año de edad. Su médico le comentará si el tratamiento con Brineura es adecuado para usted o para su hijo.

Otros medicamentos y Brineura

Informe a su médico si usted o su hijo están tomando, han tomado recientemente o pudieran tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes del tratamiento con este medicamento.

No debe recibir tratamiento con este medicamento durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Se desconoce si este medicamento puede ser perjudicial para su bebé.

No debe tomar este medicamento si está en periodo de lactancia. Se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Se desconoce si este medicamento influye en la fertilidad de los seres humanos.

Conducción y uso de máquinas

No se sabe si este medicamento influirá en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Consulte a su médico.

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. Cómo se administra Brineura

Usted o su hijo tendrán que someterse a una operación para implantar el dispositivo que se usa para administrar este medicamento. El dispositivo ayuda a que el medicamento llegue a una parte específica del cerebro.

Le administrará este medicamento un médico con conocimientos sobre la administración de medicamentos mediante perfusión intracerebroventricular (perfusión en el líquido que hay en el cerebro) en un hospital o una clínica.

Este medicamento no se ha administrado a pacientes de menos de 1 año de edad ni más de 9 años de edad (al inicio del ensayo clínico).

La dosis recomendada de este medicamento que se le administrará en semanas alternas depende de la edad que tengan usted o su hijo:

- desde el nacimiento hasta < 6 meses: 100 mg
- de 6 meses a < 1 año: 150 mg
- de 1 año a < 2 años: 200 mg (4 primeras dosis), 300 mg (todas las demás dosis)
- \geq 2 años: 300 mg

El médico puede ajustar su dosis o la de su hijo, o el tiempo que tarda en administrarse el medicamento, si no se tolera la perfusión, se produce una reacción alérgica o existe un posible aumento de la presión en el cerebro.

El medicamento se bombea poco a poco a través del dispositivo implantado. Después de administrar el medicamento se realiza una perfusión más breve de una solución a fin de arrastrar la cantidad de Brineura que quede en el equipo de perfusión para que llegue al cerebro toda la dosis. La administración del medicamento y la solución tardarán entre 2 horas y 4 horas y media, aproximadamente, según la dosis que necesiten usted o su hijo. El médico puede bajar la dosis o la velocidad de la perfusión según cuál sea su respuesta durante el tratamiento.

Su médico puede darle medicamentos a usted o a su hijo, como por ejemplo antipiréticos para bajar la fiebre o antihistamínicos para tratar las reacciones alérgicas, antes de cada tratamiento con este medicamento para reducir los efectos adversos que pueden producirse durante el tratamiento o poco después.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte a su médico o enfermero inmediatamente si tiene alguno de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Convulsiones
- Reacciones durante la administración del medicamento o poco después, como por ejemplo ronchas, picores o enrojecimiento, hinchazón de los labios, la lengua y/o la garganta, dificultad para respirar, ronquera, coloración azulada de los labios o las puntas de los dedos, tono muscular bajo, desmayos o incontinencia.
- Infecciones bacterianas relacionadas con el dispositivo

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Reacción alérgica grave (reacciones anafilácticas)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Inflamación del cerebro (meningitis) debido a una infección por el dispositivo

Este medicamento puede causar otros efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Fiebre
- Vómitos
- Irritabilidad
- Dolor de cabeza
- Aumento o disminución de las proteínas en el líquido del cerebro detectado en los análisis de laboratorio
- Resultados anómalos de la actividad eléctrica del corazón (ECG)
- Aumento de las células en el líquido cefalorraquídeo detectado en los análisis de laboratorio
- Funcionamiento incorrecto del dispositivo debido a una obstrucción detectada durante la preparación para la perfusión
- Fuga en el dispositivo
- Problemas con la aguja (la aguja de perfusión se sale del dispositivo implantado)

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Latidos del corazón más lentos
- Erupción en la piel
- Ronchas
- Rotura del dispositivo médico
- Irritación en la localización de un dispositivo
- Nerviosismo
- Trastorno del estómago o los intestinos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- El dispositivo se desplaza y no funciona correctamente cuando se prepara para la perfusión

Comunicación de efectos adversos

Si usted o su hijo experimentan cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Brineura

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad, que aparece en los viales y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el congelador en posición vertical (entre -25 °C y -15 °C). Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Transportar y distribuir congelado (entre -85 °C y -15 °C).

Una vez descongelados, Brineura y la solución de lavado deben usarse inmediatamente. El medicamento solo debe extraerse de los viales sin abrir inmediatamente antes de su uso. Si no se pueden utilizar de inmediato, los viales sin abrir de Brineura o la solución de lavado deben almacenarse en una nevera (a 2 °C-8 °C) y usarse antes de 24 horas.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del medicamento en uso durante un periodo de hasta 12 horas a temperatura ambiente (19 °C-25 °C). Por cuestiones microbiológicas, los viales abiertos o el medicamento contenido en jeringas deben usarse inmediatamente. Si no se utilizan de inmediato, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario.

El médico o farmacéutico es el responsable de conservar Brineura. También es responsable de desechar correctamente cualquier cantidad de Brineura que no se haya usado.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Brineura

- El principio activo es la cerliponasa alfa. Cada vial de Brineura contiene 150 mg de cerliponasa alfa en 5 ml de solución. Cada ml de solución para perfusión contiene 30 mg de cerliponasa alfa.
- Los demás componentes de la solución de Brineura para perfusión y la solución de lavado son: hidrogenofosfato de sodio heptahidratado, dihidrógenofosfato de sodio monohidratado, cloruro de sodio cloruro potásico, cloruro de magnesio hexahidratado, cloruro de calcio dihidratado y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 «Brineura contiene sodio y potasio»).

Aspecto de Brineura y contenido del envase

Brineura y la solución de lavado son soluciones para perfusión. La solución de Brineura para perfusión es incolora o de color amarillo claro, transparente o ligeramente opalescente y que en ocasiones puede contener fibras translúcidas o partículas opacas. La solución de lavado es incolora y transparente.

Tamaño del envase: cada envase contiene dos viales de solución de Brineura para perfusión y un vial de la solución de lavado, cada uno con 5 ml de solución.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.