



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-8276-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 25 de Octubre de 2022

**Referencia:** 1-0047-2002-000330-19-0

---

VISTO el EX-1-0047-2002-000330-19-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones GOBBI NOVAG SA en representación de BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal de origen biológico de nombre comercial BRINEURA e Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) CERLIPONASA ALFA, a los fines de su comercialización en la República Argentina.

Que conforme a lo establecido por la Ley 16.463 es requerido para la comercialización y uso de medicamentos que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que, asimismo, por las características que presenta el producto BRINEURA/ CERLIPONASA ALFA la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por Disposiciones ANMAT Nros 7075/11 y 4622/12

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, previo dictamen de la Comisión de Registros Especiales concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable

balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que en tal sentido la Comisión de Registros Especiales dictamino que conforme a las indicaciones declaradas corresponde autorizar el producto bajo condiciones especiales

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y a su vez considerando que es necesario que GOBBI NOVAG SA, en representación de BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED actualice la información relacionada con la eficacia y seguridad del mismo conforme a los estudios clínicos en curso una vez que se disponga de dicha actualización, se considera que resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición en el marco de la Disposición ANMAT N° 4622/12.

Que, asimismo la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA, 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) autorizados por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos. Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcritos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que finalmente, atento a la información científica disponible y a los antecedentes presentados evaluados por la Comisión de Registros Especiales y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos se puede concluir que el producto BRINEURA presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que corresponde su inscripción en el REM “Bajo Condiciones Especiales”.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial BRINEURA y nombre genérico CERLIPONASA ALFA, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina por GOBBI NOVAG SA en representación de BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED, de acuerdo a los datos indetificatorios característicos incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2º.- La vigencia del Certificado será de 1 (UN) año a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos; etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2022-55965683-APN-DECBR#ANMAT, IF-2022-55966981-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-55968164-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) autorizados por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) aprobados por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTICULO 9º.- Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados del Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 10.- En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de

Eficacia, Efectividad y Seguridad) a esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTÍCULO 11°.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 12°.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 13°.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 14°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 15°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-330-19-0

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.10.25 14:26:45 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.10.25 14:26:55 -03:00

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Brineura®**  
**Cerliponasa alfa 30 mg/mL**  
**Solución para infusión**  
**Vía de administración intracerebroventricular (ICV)**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Contiene 2 viales de Brineura y 1 vial de solución de lavado

Cada vial de 5 mL de Brineura contiene:

Cerliponasa Alfa	150 mg
Hidrogenofosfato de sodio heptahidratado	0,55 mg
Dihidrogenofosfato de sodio monohidratado	0,40 mg
Cloruro sódico	43,85 mg
Cloruro potásico	1,10 mg
Cloruro de magnesio hexahidratado	0,80 mg
Cloruro de calcio dihidratado	1,05 mg
Agua para preparaciones inyectables	c.s.p. 5 mL

La composición de la solución de lavado es la misma que la de Brineura excluyendo el ingrediente farmacéutico activo.

Para un solo uso. La solución no utilizada debe desecharse.

Conservar en congelador en posición vertical (entre -25 °C y -15 °C). Transportar y distribuir congelado (entre -85 °C y -15 °C).

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

Certificado N°

Elaborado por: VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO. KG. Eisenbahnstrasse 2-4, 88085 Langenargen, Alemania para BioMarin International Limited.

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires - Representante de Biomarin International Limited

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico. M.N. N° 15020

Atención al cliente: 0800-333-1752

Lote:

Vence:

## PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**Brineura®**  
**Cerliponasa alfa 30 mg/mL**  
**Solución para infusión**  
**Vía de administración intracerebroventricular (ICV)**

Venta bajo receta archivada

Industria alemana

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Cada vial de 5 mL contiene: Cerlipomasa aña 30,0 mg, Excipientes c.s  
Para un solo uso. La solución no utilizada debe desecharse.

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

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

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

E.M.A.M.S y D.S. Certificado N°

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. Representante de Biomarin International Limited

Lote:

Vence:

## **PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**

**Brineura®**  
**Solución de Lavado**  
**Solución para infusión**  
**Vía de administración intracerebroventricular (ICV)**

Venta bajo receta archivada Industria alemana  
**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Cada vial de 5 mL contiene: Excipientes c.s  
Para un solo uso. La solución no utilizada debe desecharse.

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

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

E.M.A.M.S.y D.S Certificado N°

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. Representante de Biomarin International Limited

Lote:

Vence:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** ROTULO BRINEURA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.06.03 12:48:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.03 12:48:41 -03:00



## PROYECTO DE PROSPECTO

**Brineura®**  
**Cerliponasa alfa 30 mg/mL**  
**Solución para infusión**  
**Via de administración intracerebroventricular (ICV)**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 5 mL de Brineura contiene:

Cerliponasa Alfa*	150 mg
Hidrogenofosfato de sodio heptahidratado	0,55 mg
Dihidrogenofosfato de sodio monohidratado	0,40 mg
Cloruro sódico	43,85 mg
Cloruro potásico	1,10 mg
Cloruro de magnesio hexahidratado	0,80 mg
Cloruro de calcio dihidratado	1,05 mg
Agua para preparaciones inyectables	c.s.p. 5 mL

Cada vial de 5 mL de solución de lavado contiene

Hidrogenofosfato de sodio heptahidratado	0,55 mg
Dihidrogenofosfato de sodio monohidratado	0,40 mg
Cloruro sódico	43,85 mg
Cloruro potásico	1,10 mg
Cloruro de magnesio hexahidratado	0,80 mg
Cloruro de calcio dihidratado	1,05 mg
Agua para preparaciones inyectables	c.s.p. 5 mL

\*La cerliponasa alfa se elabora en células de mamífero (ovario de hámster chino).

### FORMA FARMACÉUTICA

Solución para infusión.

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

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

La cerliponasa alfa es una forma recombinante de la tripeptidil-peptidasa 1 humana (rhTPP1) que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de cultivos de células de ovario de hámster chino (CHO).

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

### INDICACIONES

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

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

## Propiedades farmacodinámicas

### 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.

### Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de Brineura se evaluaron en un estudio clínico abierto de aumento progresivo de la dosis (190-201) y en un estudio de extensión a largo plazo en curso (190-202); los pacientes con LNC2 tratados se compararon 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 1). 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 1: 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.

Se trató con 300 mg de Brineura en semanas alternas a 24 pacientes de entre 3 y 8 años de edad. En el estudio 190-201 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 en la escala de valoración de la LNC2 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). 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 124 semanas.

Los resultados obtenidos en los estudios 190-201 y 190-202 se 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. Los resultados del grupo de control con evolución natural pusieron de manifiesto que la LNC2 es una enfermedad neurodegenerativa de progresión rápida que provoca un descenso predecible de la función motriz y el lenguaje, con una tasa media estimada de disminución en la escala de valoración de la LNC2 de 2 puntos cada 48 semanas.

Se evaluó el efecto del tratamiento en los pacientes que recibían Brineura mediante la escala de valoración clínica de la LNC2, y se compararon los resultados con el descenso previsto, de 2 puntos cada 48 semanas, para el grupo de control con evolución natural. En el estudio 190-201, en 20 de los 23 pacientes (el 87 %) que recibieron Brineura durante 48 semanas no se observó el descenso inalterado previsto de 2 puntos en la población de pacientes no tratados ( $p = 0,0002$ , prueba binomial asumiendo una  $p_0 = 0,50$ ). No presentaron deterioro global en la escala de valoración de la LNC2 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.

En el estudio 190-201, la tasa media de descenso en los pacientes tratados con 300 mg de Brineura en semanas alternas fue de 0,40 puntos cada 48 semanas. Ante la comparación con la tasa de descenso esperada basándose en la evolución natural, los resultados del estudio son estadísticamente significativos ( $p < 0,0001$ ) (ver Tabla 2). Se consideró que el efecto del tratamiento observado tenía trascendencia clínica dada la evolución natural de la LNC2 no tratada.

**Tabla 2: 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) <sup>a</sup>	Total (n = 23)	Valor de $p^b$
Media (DE)	0,40 (0,809) <sup>c</sup>	< 0,0001
Mediana	0,00	
Mín., máx.	-0,88, 2,02	
Límites del IC del 95 %	0,05, 0,75	

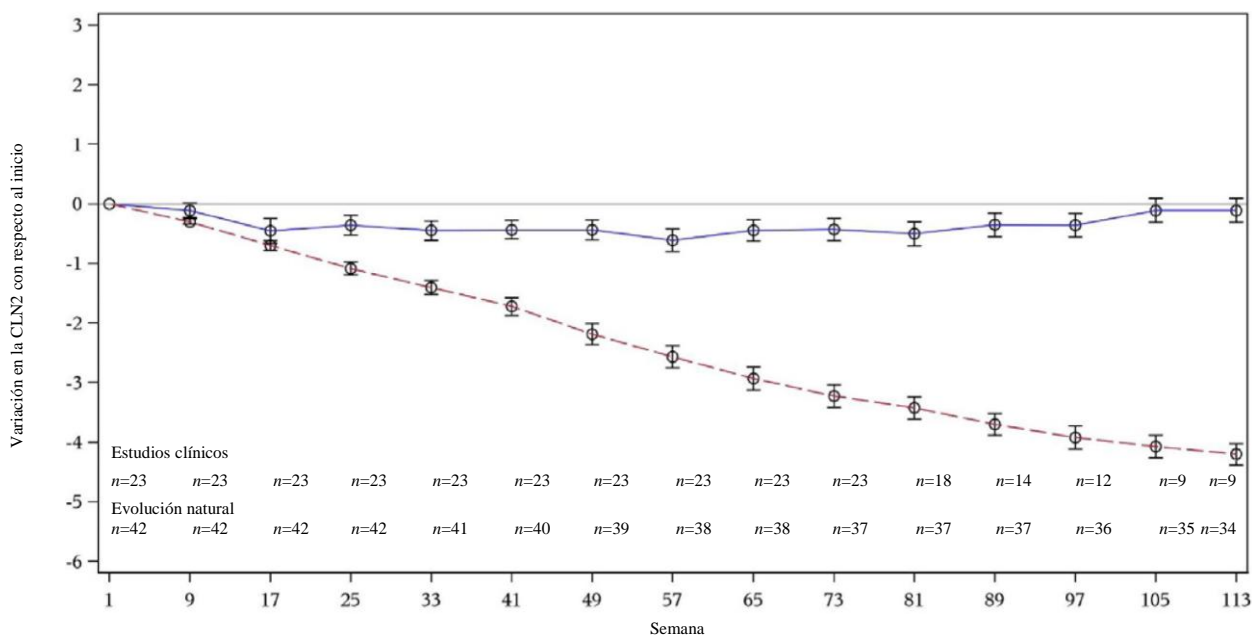
<sup>a</sup> Tasa de descenso del paciente en 48 semanas: (puntuación inicial en la escala de valoración de la LNC2 - última puntuación en la escala de valoración de la LNC2)/(tiempo transcurrido en unidades de 48 semanas).

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Las estimaciones positivas indican descenso clínico; las estimaciones negativas indican mejoría clínica.

En el estudio en curso 190-202 (a fecha de 3 de junio de 2016), 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 perdurabilidad del efecto del tratamiento (ver Figura 2).

**Figura 2: Variación media con respecto al inicio en la escala de valoración de la LNC2 (Grupo control con evolución natural frente a pacientes tratados con 300 mg de Brineura en semanas alternas)**



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.

### Población pediátrica

Es importante instaurar el tratamiento en niños lo más pequeños posible, si bien en el estudio pivotal no participaron niños menores de 3 años.

El estudio 190-203 es un estudio clínico abierto que está en curso, y en el que se están evaluando la seguridad y la eficacia en pacientes desde el nacimiento hasta los 18 años de edad. La posología se basó en el análisis de las diferencias en cuanto a los valores de masa cerebral para los niños menores de 3 años. Hasta ahora los resultados de seguridad obtenidos en niños más pequeños parecen coincidir con el perfil de seguridad observado en niños de mayor edad. En la actualidad no existe experiencia clínica con Brineura en niños menores de 2 años (ver sección Reacciones Adversas).

### **Propiedades farmacocinéticas**

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

Todos los parámetros farmacocinéticos fueron similares tras la infusión inicial del día 1 y las infusiones 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 3, 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 12,0 horas (desde el inicio de la infusión), 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 3: Propiedades farmacocinéticas tras la primera infusión 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]
$C_{m\acute{a}x.}$ , $\mu$ g/ml	1490 (942)
$AUC_{0-t}$ , $\mu$ g-hora/ml	9510 (4130)
$V_z$ , 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 infusión de ~4 horas y se presenta como la mediana [mín., máx.] y se obtuvo en el primer punto temporal de muestreo tras la infusión.

### Distribución

El volumen de distribución estimado de la cerliponasa alfa tras la infusión 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 1000 y 400, respectivamente) apuntan a que la mayor parte de la cerliponasa alfa administrada permanece en el SNC.

### 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.

### Excreción

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

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Se obtuvieron datos limitados sobre la seguridad preclínica 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 ceroidea 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 infusiones 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.

### **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 infusión 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 infusión.

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 infusión. Se puede disminuir la dosis en un 50 % y/o reducir la velocidad de la infusión.

En caso de que se interrumpa la infusión debido a una reacción de hipersensibilidad, se debe reiniciar con una velocidad equivalente a aproximadamente la mitad de la velocidad de infusión inicial con la que se produjo la reacción de hipersensibilidad.

Se debe interrumpir la infusión 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 infusión.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Brineura en niños menores de 3 años de edad. Los datos disponibles para niños de 2 años son limitados y no existen datos clínicos para niños menores de 2 años (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). La posología que se propone para los niños menores de 2 años se ha calculado en función de la masa cerebral.

En los estudios clínicos se instauró el tratamiento con Brineura en niños de entre 2 y 8 años de edad. Existe una cantidad limitada de datos para pacientes mayores de 8 años. El tratamiento se debe basar en los beneficios y los riesgos que determine el médico para el paciente concreto.

La posología elegida para los pacientes depende de su edad en el momento del tratamiento y deberá irse ajustando en consonancia (ver la Tabla 4). En los pacientes menores de 3 años la dosis recomendada es acorde con la posología empleada en el estudio clínico en curso 190-203, ver sección Propiedades Farmacodinámicas.

**Tabla 4: Dosis y volumen de Brineura**

<b>Grupos de edad</b>	<b>Dosis total administrada en semanas alternas (mg)</b>	<b>Volumen de la solución de Brineura (ml)</b>
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 infusión 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 infusión. El dispositivo de acceso intracerebroventricular implantado debe permitir la administración terapéutica en los ventrículos cerebrales.

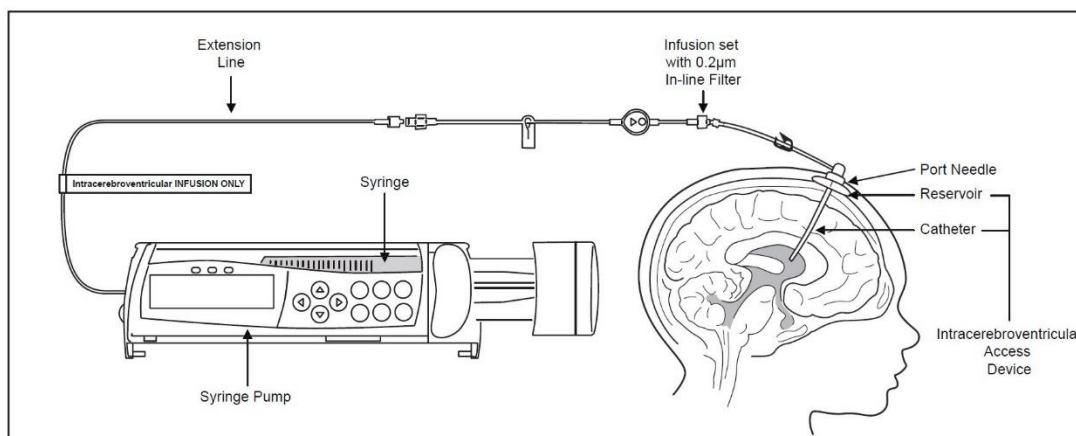
Tras la infusión de Brineura se debe utilizar una cantidad calculada de la solución de lavado para limpiar los elementos del sistema de infusión, incluido el dispositivo de acceso intracerebroventricular, a fin de administrar la totalidad de Brineura y de mantener la permeabilidad del dispositivo de acceso intracerebroventricular (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). Es necesario descongelar los viales de Brineura y de la solución de lavado antes de la administración. La velocidad de infusión de Brineura y de la solución de lavado es de 2,5 ml/hora. El tiempo de infusión completo de Brineura y la solución de lavado necesaria es de entre 2 y 4,5 horas, aproximadamente, en función de la dosis y el volumen administrados.

#### *Infusión intracerebroventricular de Brineura*

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

1. Marcar la vía de infusión con «solo infusión intracerebroventricular».
2. Acoplar la jeringa que contiene Brineura a una línea de extensión si fuera necesario; en caso de no usarse, conectar la jeringa al equipo de infusión. El equipo de infusión debe tener un filtro interior de 0,2 µm. Ver Figura 1.
3. Cebiar con Brineura los elementos del sistema de infusión.
4. Comprobar que en el cuero cabelludo no haya 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 secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo).
5. Preparar el cuero cabelludo para la infusión 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 advertencias y precauciones especiales de empleo).
8. Acoplar el equipo de infusión 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 infusión 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 infusión de Brineura a una velocidad de 2,5 ml por hora.
11. Revisar periódicamente el sistema de infusión para detectar signos de fugas o de fallo en la administración durante la infusión.

12. Verificar que la «jeringa de Brineura» colocada en la bomba de jeringa esté vacía una vez finalizada la infusión. 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 infusión**

### *Infusión intracerebroventricular de la solución de lavado*

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

1. Acoplar la jeringa que contiene el volumen calculado de la solución de lavado a los elementos del sistema de infusión (ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).
2. Insertar la jeringa que contiene la solución de lavado en la bomba de jeringa y programarla para administrar la infusión 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 infusión de la solución de lavado a una velocidad de 2,5 ml por hora.
4. Revisar periódicamente los elementos del sistema de infusión para detectar signos de fugas o de fallo en la administración durante la infusión.
5. Verificar que la «jeringa de la solución de lavado» colocada en la bomba de jeringa esté vacía una vez finalizada la infusión. Desacoplar y retirar la jeringa vacía de la bomba y desconectarla de la vía de infusión.
6. Retirar la aguja de reservorio. Aplicar una ligera presión y cubrir con un apósito el lugar de la infusión de conformidad con los protocolos asistenciales del centro.
7. Desechar los elementos del sistema de infusión, 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 para su administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

### **CONTRAINDICACIONES**

Reacción anafiláctica potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Composición Cualitativa y Cuantitativa, si fracasa la prueba de reexposición (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 secciones Posología y forma de administración y advertencias y precauciones especiales de empleo).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

### 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. 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 infusión 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 infusión y la permeabilidad del dispositivo de acceso intracerebroventricular deben inspeccionarse antes de cada infusión de Brineura a fin de detectar fugas y/o averías (ver secciones Posología y forma de administración y Contraindicaciones). 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 infusiones.

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.

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

Los signos vitales deben controlarse antes de la infusión, periódicamente durante la misma y después en un entorno clínico. Se debe realizar una evaluación clínica del paciente una vez finalizada la infusión, 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 infusión 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 Posología y forma de administración).

### Población pediátrica

Ninguno de los pacientes que participaron en los ensayos clínicos presentaba progresión de la enfermedad avanzada cuando se instauró el tratamiento, y no se dispone de datos clínicos en niños menores de 2 años. En los pacientes con LNC2 avanzada y en los recién nacidos la integridad de la barrera hematoencefálica puede estar disminuida. Se desconocen los efectos del posible aumento de la exposición periférica al medicamento.

### Reacciones Anafilácticas

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas con el uso de Brineura durante los ensayos clínicos y post comercialización. Los profesionales sanitarios deben conocer los posibles síntomas de anafilaxia, como por ejemplo habones generalizados, prurito o eritema, edema labial, lingual o uvular, disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia, hipotonía, síncope, diarrea o incontinencia. Como medida de precaución, es necesario disponer de acceso fácil a la asistencia médica cuando se administre Brineura. Si se producen reacciones anafilácticas, suspenda inmediatamente la infusión e inicie el tratamiento médico adecuado. Observar de cerca a los pacientes durante y después de la infusión. Informe a los pacientes / cuidadores sobre los signos y síntomas de la anafilaxia, e instrúyalos a buscar atención médica inmediata en caso de que aparezcan signos y síntomas. Si se produce una anafilaxia deben extremarse las precauciones en la readministración.

### Contenido de sodio y de potasio

Este medicamento contiene 17.4 mg de sodio por vial de Brineura y solución de lavado, equivalente al 0,87% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. Cada vial contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio, es decir, esencialmente "libre de potasio".

### **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.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de Brineura en las mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción animal con Brineura. Se desconoce si Brineura 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 existen datos sobre la presencia de cerliponasa alfa en la leche materna ni sobre sus efectos en el niño amamantado o la producción láctea. Se debe interrumpir 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.

## **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se describen en esta sección se evaluaron en 24 pacientes con LNC2 que recibieron al menos una dosis de Brineura en estudios clínicos de hasta 141 semanas o en la experiencia post comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20 %) que se observaron durante los ensayos clínicos con Brineura fueron pirexia, concentración baja de proteínas en el LCR, anomalías electrocardiográficas, vómitos, infecciones de las vías respiratorias altas 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 el sistema de clasificación de órganos y frecuencia, según la convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

**Tabla 5: Frecuencia de reacciones adversas con Brineura**

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Término de preferencia MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Infección en vías respiratorias altas Conjuntivitis Infección por el dispositivo <sup>a</sup> Meningitis	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad Reacciones Anafilácticas	Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad	Muy frecuentes
Trastornos cardíacos	Bradycardia	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Crisis convulsivas <sup>b</sup> Cefalea Pleocitosis en el LCR Síndrome de la cabeza caída	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Dolor abdominal Ampollas en la mucosa bucal Ampollas en la lengua Trastorno gastrointestinal	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes 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 <sup>c</sup> Inquietud Dolor	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de las proteínas en el LCR	Muy frecuentes

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Término de preferencia MedDRA	Frecuencia
	Anomalías en el ECG Disminución de las proteínas en el LCR	Muy frecuentes Muy frecuentes
Problemas del producto	Problema del producto: Fuga en el dispositivo Oclusión del dispositivo <sup>d</sup> Desplazamiento del dispositivo <sup>e</sup> Problema con la aguja <sup>f</sup>	Frecuentes Frecuentes Frecuencia no conocida  Muy frecuentes

<sup>a</sup> *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*.

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

<sup>c</sup> La pirexia incluye los términos de preferencia combinados «pirexia» y «temperatura corporal elevada».

<sup>d</sup> Obstrucción del flujo en el catéter.

<sup>e</sup> Durante los ensayos clínicos no se produjeron desplazamientos del dispositivo.

<sup>f</sup> Desplazamiento de la aguja de infusión.

## 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 total, 23 de los sujetos que recibieron la cerliponasa alfa (el 96 %) 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. El total de acontecimientos de convulsión en los que existió una relación temporal con la administración de la cerliponasa alfa fue del 17 %, y su intensidad fue leve o moderada, de grados 1 o 2. Globalmente, el 6 % 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 14 de los 24 pacientes tratados con Brineura (el 58 %). En tres 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. 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 infusión 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.

### Capacidad inmunogénica

Se detectaron anticuerpos frente al medicamento (ADA, por sus siglas en inglés) en el suero y el LCR del 79 % y el 21 %, respectivamente, de los pacientes tratados con cerliponasa alfa durante un periodo de hasta 107 semanas. En el LCR no se detectaron anticuerpos neutralizantes específicos contra el medicamento capaces de inhibir la captación celular mediada por receptores de la cerliponasa alfa. No se observó asociación alguna entre los títulos de ADA séricos o en el LCR y la incidencia o intensidad de la hipersensibilidad. En los pacientes que presentaron acontecimientos adversos de hipersensibilidad moderada se analizó la IgE específica para el medicamento y el resultado fue negativo. No se hallaron correlaciones entre los títulos más elevados de ADA y las disminuciones en los parámetros de eficacia. No hubo ningún efecto aparente de los ADA séricos o en el LCR sobre la farmacocinética plasmática ni del LCR, respectivamente.

## Población pediátrica

Un estudio en curso aporta experiencia en dos pacientes de 2 años de edad tratados con Brineura en dosis de 300 mg en semanas alternas (ver sección Propiedades farmacodinámicas). Ambos pacientes han recibido 8 infusiones y el perfil de seguridad global de Brineura en estos pacientes más pequeños parece compatible con el perfil de seguridad observado en niños de mayor edad. En la actualidad no existe experiencia clínica con Brineura en niños menores de 2 años.

## 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.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

## **Sobredosis**

No se dispone de información.

## **INCOMPATIBILIDADES**

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

## **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 a 2-8 °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 (19-25 °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.

## **PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

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

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

## **Naturaleza y contenido del envase**

Vial (vidrio de tipo I) con tapón (caucho butílico), 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 de tres viales: dos viales de 10 ml con 150 mg de cerliponasa alfa en 5 ml de solución cada uno y un vial de 10 ml con 5 ml de solución de lavado.

## Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Brineura debe administrarse con un sistema de infusión 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.

Los dispositivos de acceso intracerebroventricular cuya compatibilidad con Brineura y la solución de lavado se ha demostrado y que se han utilizado en los estudios clínicos son los reservorios HOLTERRICKHAM y HOLTERRICKHAM de Codman, el catéter ventricular de Codman y el reservorio ventricular/de LCR de Medtronic (con catéter).

Brineura es compatible con elementos de infusión desechables fabricados en PVC, PVC (sin DEHP), polietileno, polietileno sulfonato (PES), polipropileno (PP) y PTFE. En los ensayos clínicos con Brineura se utilizaron los siguientes elementos del sistema de infusión desechables con marcado CE:

- Jeringa: Braun y Luer-Lok™ de BD
- Línea de extensión: vía de Fresenius Injectomat®, Alaris CC y Vygon Lectro-Cath
- Filtro de línea de 0,2 µm: Impromediform GmbH
- Aguja del reservorio: agujas Deltec GRIPPER

### 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 Posología y forma de administración). Todos los elementos del sistema de infusión deben ser estériles. Brineura y la solución de lavado se dispensan y almacenan congelados (ver sección Precauciones especiales de conservación).

- 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 infusión de un solo uso. Se puede añadir una línea de extensión si es preciso. Se recomienda una longitud de entre 150 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 infusión. El filtro interior debe estar situado lo más cerca posible de la aguja del reservorio.
- Una aguja del reservorio no perforante 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 Período de Validez).

**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. Brineura y la solución de lavado deben ser incoloros o de color amarillo claro y transparentes o ligeramente opalescentes. En ocasiones los viales de Brineura pueden contener fibrillas 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 transparente e incolora.

**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 4 en la sección Posología y forma de administración) 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 infusión, 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.

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.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Certificado N°

Elaborado por: VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO. KG.Eisenbahnstrasse 2-4, 88085  
Langenargen, Alemania

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires -

Representante de Biomarin International Limited

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico. M.N. N° 15020

Atención al cliente: 0800-333-1752

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO BRINEURA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.06.03 12:50:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.03 12:50:02 -03:00



## PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Brineura®**  
**Cerliponasa alfa 30 mg/mL**  
**Solución para infusión**  
**Via de administración intracerebroventricular (ICV)**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

### AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le 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. Tras largos periodos 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 Brineura se pueden producir reacciones alérgicas potencialmente mortales. 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, picazón 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, diarrea o incontinencia.
- 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 infusión.
- El médico puede mandar a analizar muestras del líquido del cerebro para buscar signos de infección.
- Brineura no se ha administrado a pacientes con enfermedad avanzada al inicio del tratamiento ni a niños de menos de 2 años. 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 Brineura durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Se desconoce si Brineura pasa a la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Brineura. Se desconoce si Brineura influye en la fertilidad de los seres humanos.

## **Conducción y uso de máquinas**

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

## **Brineura contiene sodio:**

Este medicamento contiene 17.4 mg de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio .

## **3. Cómo se administra Brineura**

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

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

Brineura no se ha administrado a pacientes de menos de 2 años ni más de 8 años de edad (al inicio del ensayo clínico). La experiencia en menores de 2 años se limita a unos cuantos niños.

La dosis recomendada de Brineura 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 infusión, 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 infusión más breve de una solución a fin de arrastrar la cantidad de Brineura que quede en el equipo de infusión 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 infusión 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 Brineura 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):

- Fiebre
- Vómitos
- Irritabilidad
- 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.

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

- Infecciones bacterianas relacionadas con el dispositivo
- Latidos del corazón más lentos
- Funcionamiento incorrecto del dispositivo debido a una obstrucción detectada durante la preparación para la infusión

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

- El dispositivo se mueve y no funciona correctamente cuando se prepara para la infusión

- Inflamación del cerebro debido a una infección por el dispositivo
- Reacción alérgica severa

Este medicamento puede causar otros efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes:

- Dolor de cabeza
- Aumento o disminución de las proteínas en el líquido del cerebro
- Resultados anómalos de la actividad eléctrica del corazón (ECG)
- Aumento de las células en el líquido cefalorraquídeo detectado en los análisis de laboratorio
- Infección de la nariz o la garganta (resfriado)
- Problemas con la aguja (la aguja de infusión se sale del dispositivo implantado)

Efectos adversos frecuentes:

- Dolor
- Erupción en la piel
- Ronchas
- Cabeza caída (de forma que la barbilla cae sobre el pecho)
- Dolor de estómago
- Fuga en el dispositivo
- Ampollas en la boca o en la lengua
- Hinchazón o enrojecimiento del párpado y la parte blanca del ojo
- Nerviosismo
- Trastorno del estómago o los intestinos

### **Comunicación de efectos adversos**

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. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

## **5. Conservación de Brineura**

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

No utilizar 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). Transportar y distribuir congelado (entre -85 °C y -15 °C). Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

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 a 2-8 °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 (19-25 °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 infusión contiene 30 mg de cerliponasa alfa.
- Los demás componentes de Brineura y la solución de lavado son: hidrogenofosfato de sodio heptahidratado, dihidrogenofosfato de sodio monohidratado, cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro de magnesio hexahidratado, cloruro de calcio dihidratado y agua para preparaciones inyectables (ver la sección 2 «Brineura contiene sodio»).

### **Aspecto de Brineura y contenido del envase**

Brineura y la solución de lavado son soluciones para infusión. La solución de Brineura es transparente a ligeramente opalescente, incolora o de color amarillo claro y la solución de lavado es transparente e incolora; en ocasiones la solución de Brineura puede contener fibrillas translúcidas o partículas opacas.

Tamaño del envase: 3 viales (dos viales de Brineura y un vial de la solución de lavado), cada uno con 5 ml de solución.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Certificado N°

Elaborado por: VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO. KG. Eisenbahnstrasse 2-4, 88085  
Langenargen, Alemania

Importado y distribuido por Gobbi Novag S.A. – Fabian Onsari 486/498, Wilde, Buenos Aires -  
Representante de Biomarin International Limited

Director técnico: Martín Domínguez, Farmacéutico. M.N. N° 15020

Atención al cliente: 0800-333-1752

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** INFORMACION PARA EL PACIENTE BRINEURA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.06.03 12:51:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.06.03 12:51:23 -03:00

Buenos Aires, 26 DE OCTUBRE DE 2022.-

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE  
DISPOSICIÓN N° 8276  
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N°****CERTIFICADO N° 59781**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza de forma condicional la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

**Razón Social:** BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED representada por GOBBI NOVAG S.A.

**DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

**Nombre comercial:** BRINEURA

**Nombre Genérico (IFA/s):** CERLIPONASA ALFA

**Concentración:** 150 mg

**Forma farmacéutica:** SOLUCION PARA INFUSION

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:**

Cada vial de 5 mL de BRINEURA contiene:

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	Unidad de medida
--------------------------------------	-----------	------------------

**Sedes y Delegaciones**Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km. 10,  
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé

CERLIPONASA ALFA	150	mg
------------------	-----	----

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Hidrogeno fosfato de sodio heptahidratado	0,55	mg
Dihidrogeno fosfato de sodio monohidratado	0,40	mg
Cloruro de sodio	43,85	mg
Cloruro de potasio	1,10	mg
Cloruro de magnesio hexahidratado	0,80	mg
Cloruro de calcio dihidratado	1,05	mg
Agua para inyectable	c.s.p. 5	ml

Cada vial de 5 mL de solución de lavado contiene:

Principio/s Activo/s Nombre Común	Contenido	Unidad de medida
SOLUCION DE LAVADO		
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Hidrogeno fosfato de sodio heptahidratado	0,55	mg
Dihidrogeno fosfato de sodio monohidratado	0,40	mg
Cloruro de sodio	43,85	mg
Cloruro de potasio	1,10	mg
Cloruro de magnesio hexahidratado	0,80	mg

**Sedes y Delegaciones**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km. 10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé



Cloruro de calcio dihidratado	1,05	mg
Agua para inyectable	c.s.p. 5	ml

**Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:**

Biológico

**Envases/s primario/s-Presentaciones:** Vial (vidrio de tipo I) con tapón (caucho butílico), 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.

**Contenido total por envase primario:** dos viales de 10 ml, cada vial contiene 150 mg de cerliponasa alfa en 5 ml de solución y un vial de 10 ml con 5 ml de solución de lavado.

**Contenido total por envase secundario:** dos viales de 10 ml, cada vial contiene 150 mg de cerliponasa alfa en 5 ml de solución y un vial de 10 ml con 5 ml de solución de lavado y un prospecto para su uso.

**Período de vida útil:** 24 (VEINTICUATRO) MESES

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

**Condición de expendio:** VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Vía de administración:** intracerebroventricular

**Sedes y Delegaciones**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gov.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km. 10,  
C.O.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé

**Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:** Tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceriidea de tipo 2 (LNC2), también llamada Deficit de tripeptidil-peptidasa 1 (TPP1).

### 3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

#### Elaborador del principio activo:

-BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED - Shanbally, Country Cork, Ringaskiddy, P43 X336, Irlanda.

#### Elaborador del producto terminado:

- VETTER PHARMA FERTIGUNG GMBH & CO.KG - Eisenbahnstrasse 2-4, Baden-Württemberg, Langenargen, 88085, Alemania.

#### Acondicionamiento secundario:

-ANDERSONBRECON UK LIMITED - Units 2-7, Wye Valley Business Park, BreconRoad, Hay-on-Wye, Hereford, HR3 5PG, Reino Unido.

#### Control de calidad y Liberación de Producto terminado en Argentina:

- GOBBI NOVAG S.A. - FABIÁN ONSARI 486/498, Wilde, 1875, Pcia. de Buenos Aires. Propuesto para controles de calidad local del producto terminado.

El presente certificado tendrá una validez de 1 (un) año a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N° 1-47-2002-000330-19-0  
APREA Patricia Ines  
CUIL 27124546619



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

