

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brineura 150 mg infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička přípravku Brineura obsahuje cerliponasum alfa* 150 mg v roztoku o objemu 5 ml.

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje cerliponasum alfa 30 mg.

*Látku cerliponasa alfa produkují buňky vaječníku savce křečírka čínského.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 44 mg sodíku v 5 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý až slabě opalescentní a bezbarvý až světle žlutý roztok, který může občas obsahovat tenká průsvitná vlákna nebo neprůhledné částice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Brineura je indikován k léčbě neuronální ceroidní lipofuscinózy typu 2 (CLN2), která je také známa jako deficit tripeptidylpeptidázy 1 (TPP1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Brineura musí podávat pouze vyškolený zdravotnický pracovník se zkušenostmi s intracerebroventrikulární aplikací v prostředí zdravotnického zařízení.

Dávkování

Doporučená dávka je 300 mg cerliponasy alfa podávaných jednou za dva týdny prostřednictvím intracerebroventrikulární infuze.

U pacientů mladších 2 let se doporučuje nižší dávka, viz bod týkající se pediatrické populace.

Premedikaci pacientů antihistaminiky s antipyretiky nebo bez nich se doporučuje podat 30 až 60 minut před začátkem infuze.

Pokračování dlouhodobé léčby by mělo podléhat pravidelným klinickým hodnocením, zda se přínosy považují za převažující nad potenciálními riziky u jednotlivých pacientů.

Úprava dávkování

U pacientů, kteří by nemuseli infuzi tolerovat, může být nutné zvážit úpravu dávky. Dávku lze snížit o 50 % a/nebo lze snížit rychlost infuze.

Pokud dojde k přerušení infuze z důvodu hypersenzitivní reakce, má být znovu zahájena přibližně poloviční rychlostí oproti původní infuzi, při které došlo k hypersenzitivní reakci.

Infuze má být přerušena a/nebo snížena její rychlost u pacientů, u nichž dle posouzení ošetřujícího lékaře mohlo při infuzi dojít ke zvýšení nitrolebečního tlaku, což naznačují symptomy jako bolest hlavy, nauzea, zvracení nebo zhoršený psychický stav. Tato preventivní opatření jsou důležitá zejména u pacientů mladších 3 let.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Brineura u dětí mladších 3 let nebyla dosud stanovena. U dětí ve věku 2 let jsou k dispozici omezené údaje a u dětí mladších 2 let nejsou k dispozici žádná klinická data (viz bod 5.1). Dávkování navrhované pro děti mladší 2 let bylo odhadnuto na základě hmotnosti mozku.

V klinických studiích byla zahájena léčba přípravkem Brineura u dětí ve věku 2 až 8 let. U pacientů starších 8 let jsou k dispozici omezené údaje. Léčba by měla vycházet z přínosů a rizik pro individuálního pacienta dle zhodnocení lékařem.

Dávkování zvolené pro pacienty vychází z věku v době léčby a má být odpovídajícím způsobem upraveno (viz tabulka 1). U pacientů mladších 3 let je doporučená dávka v souladu s dávkováním používaným v probíhající klinické studii 190-203, viz bod 5.1.

Tabulka 1: Dávka a objem přípravku Brineura

Věkové skupiny	Celková dávka podávaná jednou za dva týdny (mg)	Objem roztoku přípravku Brineura (ml)
Narození až < 6 měsíců	100	3,3
6 měsíců až < 1 rok	150	5
1 rok až < 2 roky	200 (první 4 dávky) 300 (následné dávky)	6,7 (první 4 dávky) 10 (následné dávky)
2 roky a starší	300	10

Způsob podání

Intracerebroventrikulární aplikace.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Při přípravě a podání se musí přísně dodržovat aseptický postup.

Přípravek Brineura a proplachovací roztok musí být podávány pouze intracerebroventrikulární cestou. Injekční lahvička přípravku Brineura a proplachovacího roztoku je určena pouze k jednorázovému použití.

Přípravek Brineura se podává do mozkomíšního moku (CSF) infuzí prostřednictvím chirurgicky implantované komůrky a katétru (zařízení pro intracerebroventrikulární přístup). Zařízení pro

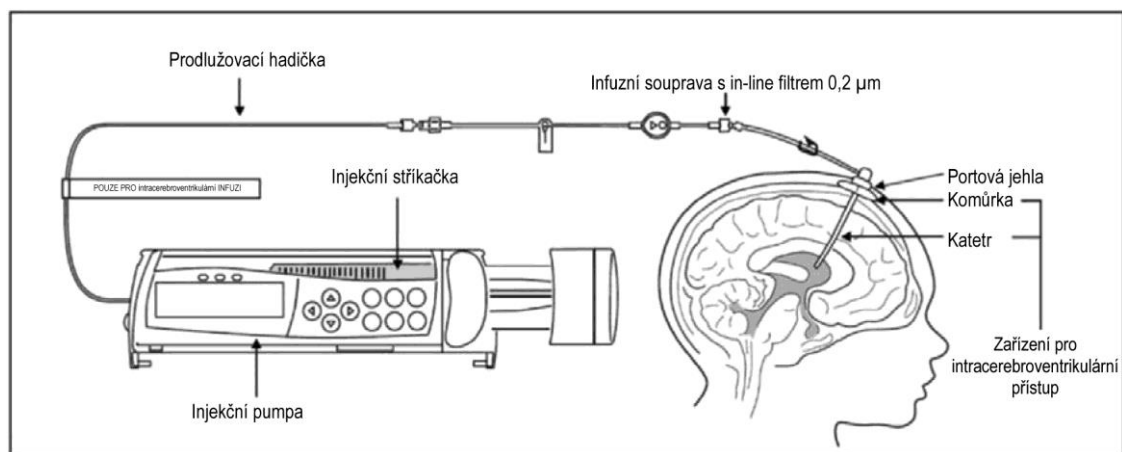
intracerebroventrikulární přístup musí být implantováno před první infuzí. Implantované zařízení pro intracerebroventrikulární přístup musí být vhodné pro přístup do mozkových komor za účelem aplikace léčby.

Po infuzi přípravku Brineura se musí použít vypočítané množství proplachovacího roztoku k propláchnutí infuzních součástí včetně zařízení pro intracerebroventrikulární přístup, aby byl přípravek Brineura podán v plném rozsahu a aby byla zachována průchodnost zařízení pro intracerebroventrikulární přístup (viz bod 6.6). Injekční lahvičky s přípravkem Brineura a proplachovacím roztokem je nutno před podáním rozmrazit. Rychlost infuze přípravku Brineura a proplachovacího roztoku je 2,5 ml/hodinu. Celková doba infuze, včetně přípravku Brineura a potřebného proplachovacího roztoku, je přibližně 2 až 4,5 hodiny, v závislosti na podávané dávce a objemu.

Intracerebroventrikulární infuze přípravku Brineura

Přípravek Brineura podejte **před** proplachovacím roztokem.

1. Infuzní hadičku označte štítkem „Pouze pro intracerebroventrikulární infuzi“.
2. Pokud používáte prodlužovací hadičku, připojte k ní stříkačku obsahující přípravek Brineura, jinak stříkačku připojte přímo k infuzní soupravě. Infuzní souprava musí být vybavena in-line filtrem 0,2 µm. Viz obrázek 1.
3. Napusťte infuzní součásti přípravkem Brineura.
4. Zkontrolujte pokožku hlavy, zda nevykazuje známky netěsnosti nebo selhání zařízení pro intracerebroventrikulární přístup nebo známky infekce (otok, erytém pokožky hlavy, extravazace tekutiny nebo vyboulení pokožky hlavy v okolí zařízení pro intracerebroventrikulární přístup nebo nad ním). Pokud se vyskytnou známky a příznaky akutní netěsnosti zařízení pro intracerebroventrikulární přístup, selhání zařízení nebo infekce související se zařízením, přípravek Brineura nepodávejte (viz body 4.3 a 4.4).
5. Připravte pokožku na temeni hlavy na intracerebroventrikulární infuzi pomocí aseptického postupu dle standardu péče zdravotnického zařízení.
6. Zasuňte portovou jehlu do zařízení pro intracerebroventrikulární přístup.
7. K portové jehle připojte samostatnou prázdnou sterilní stříkačku (o maximálním objemu 3 ml). Odsajte 0,5 ml až 1 ml mozkomíšního moku, abyste ověřili průchodnost zařízení pro intracerebroventrikulární přístup.
 - **Mozkomíšní mok nevracejte do zařízení pro intracerebroventrikulární přístup.**
Vzorky mozkomíšního moku se mají běžně zasílat k monitorování infekce (viz bod 4.4).
8. K portové jehle připojte infuzní soupravu (viz obrázek 1).
 - Jednotlivé součásti zajistěte dle standardu péče zdravotnického zařízení.
9. Stříkačku s přípravkem Brineura vložte do injekční pumpy a naprogramujte aplikaci rychlostí infuze 2,5 ml za hodinu.
 - Naprogramujte alarmy pumpy na nejcitlivější nastavení mezi tlaku, rychlosti a objemu. Podrobnosti najdete v návodu k obsluze injekční pumpy od výrobce.
 - **Neaplikujte jako bolus nebo ručně.**
10. Zahajte infuzi přípravku Brineura rychlostí 2,5 ml za hodinu.
11. Infuzní systém během infuze pravidelně kontrolujte, zda nevykazuje známky netěsnosti nebo selhání aplikace.
12. Po dokončení infuze zkontrolujte, zda je stříkačka s označením „Brineura“ v injekční pumpě prázdná. Prázdnou stříkačku odpojte a vyjměte z injekční pumpy a odpojte ji od hadičky. Prázdnou stříkačku zlikvidujte v souladu s místními požadavky.



Obrázek 1: Sestavení infuzní soupravy

Intracerebroventrikulární infuze proplachovacího roztoku

Po dokončení infuze přípravku Brineura aplikujte přiložený proplachovací roztok.

1. K infuzním součástem připojte stříkačku obsahující vypočítaný objem proplachovacího roztoku (viz bod 6.6).
2. Stříkačku s proplachovacím roztokem vložte do injekční pumpy a naprogramujte aplikaci rychlostí infuze 2,5 ml za hodinu.
 - Naprogramujte alarmy pumpy na nejcitlivější nastavení mezi tlaku, rychlosti a objemu. Podrobnosti najdete v návodu k obsluze injekční pumpy od výrobce.
 - **Neaplikujte jako bolus nebo ručně.**
3. Zahajte infuzi proplachovacího roztoku rychlostí 2,5 ml za hodinu.
4. Infuzní součásti během infuze pravidelně kontrolujte, zda nevykazují známky netěsnosti nebo selhání aplikace.
5. Po dokončení infuze zkontrolujte, zda je stříkačka s označením „proplachovací roztok“ v injekční pumpě prázdná. Prázdnou stříkačku odpojte a vyjměte z injekční pumpy a odpojte ji od infuzní hadičky.
6. Vyjměte portovou jehlu. Použijte mírný tlak a místo infuze obvažte dle standardu péče zdravotnického zařízení.
7. Infuzní součásti, jehly, nepoužité roztoky a jiné odpadní materiály zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

Pokyny k přípravě přípravku Brineura a proplachovacího roztoku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Život ohrožující anafylaktická reakce na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, pokud je opakované podání (rechallenge) neúspěšné (viz bod 4.4).

Pacienti s CLN2 s ventrikuloperitoneálním shuntem.

Přípravek Brineura se nesmí podávat, pokud se vyskytují známky akutního prosakování zařízení pro intracerebroventrikulární přístup, selhání zařízení nebo infekce související se zařízením (viz bod 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Komplikace související se zařízením

K omezení rizika infekce musí být přípravek Brineura podáván pomocí aseptické techniky. V klinických studiích byly zaznamenány případy infekcí související se zařízením pro

intracerebroventrikulární přístup. V těchto případech byla podávána antibiotika, bylo vyměněno zařízení pro intracerebroventrikulární přístup a léčba přípravkem Brineura pokračovala.

Zdravotníci pracovníci musí před každou infuzí zkontrolovat neporušenost pokožky na temeni hlavy, aby nedošlo k ohrožení zařízení pro intracerebroventrikulární přístup. Před zahájením infuze přípravku Brineura se musí provést kontrola místa infuze a ověření průchodnosti, aby se zjistily případné netěsnosti a/nebo selhání zařízení pro intracerebroventrikulární přístup (viz bod 4.2 a 4.3). K potvrzení neporušenosti zařízení může být potřeba konzultace s neurochirurgem. V případech selhání zařízení se má léčba přípravkem Brineura přerušit a před následujícími infuzemi může být nutné zařízení pro přístup vyměnit.

V případě komplikací souvisejících se zařízením pro intracerebroventrikulární přístup najdete další pokyny na značení od výrobce.

Opatrně je nutno postupovat u pacientů, kteří jsou náchylní ke komplikacím v souvislosti s podáváním intracerebroventrikulárních léčivých přípravků, včetně pacientů s obstrukčním hydrocefalem.

Klinické a laboratorní monitorování

V prostředí zdravotnického zařízení mají být sledovány životní funkce před zahájením infuze, pravidelně v jejím průběhu a po jejím skončení. Po dokončení infuze má být klinicky zhodnocen stav pacienta, a pokud je to klinicky indikováno, zejména u pacientů mladších 3 let, může být nutné sledování po delší dobu.

U pacientů s anamnézou bradykardie, poruchy vedení vzruchu nebo se strukturálním onemocněním srdce má být během infuze prováděno monitorování elektrokardiogramu (EKG), protože u některých pacientů s CLN2 se může rozvinout porucha vedení vzruchu nebo onemocnění srdce. U pacientů bez onemocnění srdce má být hodnocení EKG s 12 svody prováděno každých 6 měsíců.

Vzorky mozkomíšního moku mají být pravidelně odesílány k testování za účelem zjištění subklinických infekcí zařízení (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Do klinických hodnocení nebyli zařazeni pacienti s pokročilou progresí onemocnění na začátku léčby a nejsou k dispozici žádná klinická data pro děti mladší 2 let. Pacienti s pokročilým CLN2 a novorozenci mohou mít sníženou integritu hematoencefalické bariéry. Účinky potenciálně zvýšené expozice léčivému přípravku na periférii nejsou známy.

Anafylaxe

V průběhu klinických hodnocení nebyla při používání přípravku Brineura hlášena anafylaxe, ale riziko anafylaxe nelze vyloučit. Zdravotníci pracovníci musí znát možné symptomy anafylaxe, jako jsou: generalizovaná kopřivka, svědění nebo zarudnutí, oteklé rty, jazyk a/nebo uvula, dušnost, bronchospasmus, stridor, hypoxemie, hypotonie, synkopa nebo inkontinence. Při podávání přípravku Brineura musí být jako bezpečnostní preventivní opatření okamžitě dostupná lékařská podpora. Pokud dojde k anafylaxi, při opakovaném podávání je nutno postupovat opatrně.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 44 mg sodíku v jedné injekční lahvičce přípravku Brineura a proplachovacího roztoku. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Cerliponasa alfa je rekombinantní lidská bílkovina a systémová expozice je omezená vzhledem k intracerebroventrikulárnímu podání, a proto je

nepravděpodobné, že by došlo k interakcím mezi cerliponasou alfa a léčivými přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o používání přípravku Brineura u těhotných žen nejsou k dispozici. S přípravkem Brineura nebyly prováděny reprodukční studie na zvířatech. Není známo, zda může přípravek Brineura způsobit poškození plodu, je-li podáván těhotným ženám, nebo zda může ovlivnit schopnost reprodukce. Přípravek Brineura má být podáván těhotným ženám, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Kojení

Nejsou k dispozici žádné údaje o přítomnosti cerliponasy alfa v lidském mléku, účincích cerliponasy alfa na kojené dítě nebo účincích cerliponasy alfa na laktaci. Během léčby přípravkem Brineura má být kojení přerušeno.

Fertilita

Studie fertility s cerliponasou alfa nebyly u zvířat ani u člověka provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinek přípravku Brineura na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky popsáné v tomto bodě byly hodnoceny u 24 pacientů s CLN2, kteří dostali alespoň jednu dávku přípravku Brineura v klinických studiích trvajících až 141 týdnů. Nejčastější (>20 %) nežádoucí účinky pozorované během klinických hodnocení přípravku Brineura zahrnují pyrexii, nízkou koncentraci bílkoviny u v mozkomíšním moku, abnormality na EKG, zvracení, infekce horních cest dýchacích a hypersenzitivitu. U žádných pacientů nemusela být léčba kvůli nežádoucím příhodám ukončena.

Tabulka nežádoucích účinků

Pozorované nežádoucí účinky jsou níže uvedeny podle tříd orgánových systémů a četnosti, která je dle konvence MedDRA definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Nežádoucí účinky jsou uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Četnost nežádoucích účinků u přípravku Brineura

MedDRA Třída orgánových systémů	MedDRA Preferovaný termín	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích Zánět spojivek Infekce související se zařízením ^a	Velmi časté Časté Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Velmi časté
Psychiatrické poruchy	Podrážděnost	Velmi časté
Srdeční poruchy	Bradykardie	Časté
Poruchy nervového systému	Konvulzní příhody ^b Bolest hlavy	Velmi časté Velmi časté

MedDRA Třída orgánových systémů	MedDRA Preferovaný termín	Frekvence
	Pleocytóza v mozkomíšním moku Syndrom klesající hlavy	Velmi časté Časté
Gastrointestinální poruchy	Zvracení Bolest břicha Tvorba puchýřů na sliznici ústní dutiny Tvorba puchýřů na jazyku Gastrointestinální porucha	Velmi časté Časté Časté Časté Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Kopřivka	Časté Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie ^c Nervozita Bolest	Velmi časté Časté Časté
Vyšetření	Zvýšená koncentrace bílkoviny v mozkomíšním moku Abnormality na EKG Snížená koncentrace bílkoviny v mozkomíšním moku	Velmi časté Velmi časté Velmi časté
Problémy s přípravkem	Problém se zařízením: Netěsnost zařízení Okluze zařízení ^d Dislokace zařízení ^e Problém s jehlou ^f	Časté Časté Není známo Velmi časté

^a *Propionibacterium acnes, staphylococcus epidermis*

^b Atonické záchvaty, klonické křeče, drop attack, epilepsie, generalizované tonicko-klonické záchvaty, myoklonická epilepsie, parciální záchvaty, absence, záchvat, série záchvatů a status epilepticus

^c Pyrexie zahrnuje kombinované preferované termíny „pyrexie“ a „zvýšená tělesná teplota“.

^d Obstrukce průtoku v katetru

^e Dislokace zařízení se v klinických hodnoceních nevyskytla

^f Vypuzení infuzní jehly

Popis vybraných nežádoucích účinků

Konvulze

Konvulze jsou běžným projevem CLN2 a očekává se, že se budou v této populaci vyskytovat. Celkem u 23 (96 %) subjektů, kteří dostávali cerliponasu alfa, se vyskytla příhoda, kterou lze popsat pomocí standardizovaného dotazu MedDRA pro křeče. Nejčastěji hlášené konvulzní příhody zahrnují záchvat, epilepsii a generalizovaný tonicko-klonický záchvat. Celkový výskyt příhod záchvatů s časovým vztahem k podání cerliponasy alfa byl 17 % a byly mírné až středně závažné, stupně závažnosti 1 až 2. Celkem 6 % všech konvulzních příhod bylo považováno za související s cerliponasou alfa a byly v rozsahu od mírných po závažné, stupeň CTCAE 1–4. Konvulze odezněly po standardní antikonvulzivní léčbě a nevedly k ukončení léčby přípravkem Brineura.

Hypersenzitivita

Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u 14 z 24 pacientů (58 %) léčených přípravkem Brineura. Závažné (stupeň 3 dle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE)) hypersenzitivní reakce se vyskytly u tří pacientů a žádní pacienti neukončili léčbu. Nejčastější projev zahrnovaly pyrexii se zvracením, pleocytózu nebo podrážděnost, které nejsou v souladu s klasickou imunitně mediovanou hypersenzitivitou. Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány během nebo do 24 hodin po dokončení infuze přípravku Brineura a nenarušovaly léčbu. Symptomy vymizely v průběhu času nebo po podání antipyretik, antihistaminik a/nebo glukokortikosteroidů.

Imunogenita

Protilátky proti léčivu (ADA) byly zjištěny v séru i v mozkomíšním moku u 79 %, respektive 21 % pacientů léčených cerliponasou alfa po dobu až 107 týdnů. Lékově specifické neutralizační protilátky (NAb), které jsou schopny inhibovat receptory zprostředkovanou absorpci cerliponasy alfa buňkami, nebyly v mozkomíšním moku detekovány. Nebylo zjištěno žádné spojení mezi titry ADA v séru nebo mozkomíšním moku a výskytem nebo závažností hypersenzitivity. Pacienti, u kterých došlo ke středně závažným nežádoucím příhodám v podobě hypersenzitivity, byli testováni na lékově specifické IgE s negativním výsledkem. Nebyly zjištěny žádné korelace mezi vyššími titry ADA a snížením v měření účinnosti. Nebyl zjevný žádný účinek ADA v séru nebo mozkomíšním moku na farmakokinetiku v plazmě nebo mozkomíšním moku.

Pediatrická populace

Probíhající studie poskytuje zkušenosti se dvěma pacienty ve věku 2 let léčenými přípravkem Brineura v dávce 300 mg jednou za dva týdny (viz bod 5.1). Oba pacienti dostali 8 infuzí a celkový bezpečnostní profil přípravku Brineura u těchto mladších pacientů se zdá být v souladu s bezpečnostním profilem pozorovaným u starších dětí. V současnosti nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s přípravkem Brineura u dětí mladších 2 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné informace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, enzymy, ATC kód: A16AB17.

Mechanismus účinku

Cerliponasa alfa je rekombinantní forma lidské tripeptidylpeptidázy-1 (rhTPP1). Cerliponasa alfa je proteolytický neaktivní proenzym (zymogen), který se aktivuje v lyzozomu. Cerliponasa alfa je zachycována cílovými buňkami a přemísťována do lyzozomů prostřednictvím na kationtech nezávislého manóza-6-fosfátového receptoru (CI-MPR, také známý jako receptor M6P/IGF2). Profil glykosylace cerliponasy alfa má za následek konzistentní buněčné vychytávání (uptake) a cílení na lyzozomy pro aktivaci.

Aktivovaný proteolytický enzym (rhTPP1) odštěpuje tripeptidy z N-konce cílové bílkoviny bez známé substrátové specifity. Nedostatečné úrovně TPP1 způsobují onemocnění CLN2, což vede k neurodegeneraci, ztrátě neurologické funkce a úmrtí v dětství.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Brineura byla hodnocena v otevřené klinické studii s postupným zvyšováním dávky (190-201) a v probíhající dlouhodobé prodloužené studii (190-202) u pacientů s CLN2 v porovnání s neléčenými pacienty s CLN2 z databáze přirozeného vývoje (kontrolní skupina s přirozeným vývojem onemocnění). Tyto studie využívaly souhrn motorických a jazykových oblastí klinické hodnotící škály pro tuto konkrétní nemoc (viz tabulka 3) k hodnocení progresu nemoci. Každá oblast zahrnuje skóre od 3 (zjevně normální) do 0 (výrazně zhoršené) s celkovým

možným skóre 6, přičemž úbytky jednotek představují klíčové příhody ve ztrátě dříve získaných funkcí chůze a řeči.

Tabulka 3: Klinická hodnoticí škála CLN2

Oblast	Skóre	Hodnocení
Motorická	3	Zjevně normální chůze. Žádná nápadná ataxie, žádné patologické pády.
	2	Nezávislá chůze definovaná jako schopnost ujít bez opory 10 kroků. Bude mít zjevnou nestabilitu a může mít občasné pády.
	1	K chůzi vyžaduje externí pomoc nebo může pouze lézt/plazit se.
	0	Nemůže již chodit ani lézt/plazit se.
Jazyková	3	Zjevně normální jazyk. Srozumitelný a celkově přiměřený věku. Ještě nebyl zaznamenán žádný pokles.
	2	Jazyk se stal znatelně abnormálním: některá srozumitelná slova, může vytvářet krátké věty ke sdělení představ, požadavků nebo potřeb. Toto skóre znamená pokles z předchozí úrovně schopnosti (z individuálního maxima, kterého dítě dosáhlo).
	1	Stěží srozumitelné. Málo srozumitelných slov.
	0	Žádná srozumitelná slova nebo vokalizace.

Celkem 24 pacientů ve věku 3 až 8 let bylo jednou za dva týdny léčeno přípravkem Brineura 300 mg. Ve studii 190-201 bylo léčeno 23 pacientů po dobu 48 týdnů (1 pacient ukončil předčasně po týdnu 1 kvůli neschopnosti pokračovat v postupech studie). Střední výchozí skóre CLN2 bylo 3,5 (standardní odchylka (SD) 1,20) s rozsahem od 1 do 6; do studie nebyli zařazeni žádní pacienti s pokročilou progresí onemocnění (kritéria pro zařazení: mírná až střední progresse onemocnění CLN2). Všech 23 pacientů dokončilo studii 190-201 a pokračovalo do probíhající prodloužené studie 190-202, kde byli léčeni přípravkem Brineura v dávce 300 mg jednou za dva týdny po dobu nejvýše 124 týdnů.

Zjištění ze studií 190-201 a 190-202 byla porovnána kontrolní skupinou s přirozeným vývojem, která zahrnovala pacienty, kteří splňovali kritéria pro zařazení do studií 190-201 a 190-202. Výsledky z kontrolní skupiny s přirozeným vývojem ukazují, že CLN2 je rychle progresivní neurodegenerativní onemocnění s předvídatelným zhoršením motorické a jazykové funkce s odhadovaným středním tempem poklesu skóre CLN2 ve výši 2 body za 48 týdnů.

Účinek léčby u pacientů, kteří dostávali přípravek Brineura, byl hodnocen pomocí klinické hodnoticí škály pro CLN2 a výsledky byly porovnány s předpokládaným poklesem o 2 body za 48 týdnů u kontrolní skupiny s přirozeným vývojem. Ve studii 190-201 nemělo 20 z 23 (87 %) pacientů dostávajících přípravek Brineura po dobu 48 týdnů nereverzní pokles o 2 body u populace neléčených pacientů ($p=0,0002$, binomický test předpokládající $p_0=0,50$). U celkem 15 pacientů z 23 (65 %) nedošlo k žádnému celkovému poklesu skóre CLN2, bez ohledu na výchozí skóre, a u 2 z těchto 15 pacientů došlo v průběhu období léčby ke zvýšení skóre o jeden bod. U pěti pacientů došlo ke snížení o jeden bod a u 3 pacientů došlo ke snížení o 2 body.

Ve studii 190-201 u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Brineura v dávce 300 mg jednou za dva týdny, byla střední rychlost poklesu 0,40 bodu za 48 týdnů. Při porovnání s očekávanou rychlostí poklesu na základě přirozeného vývoje jsou výsledky studie statisticky významné ($p < 0,0001$) (viz tabulka 4). Pozorovaný účinek léčby byl považován za klinicky významný vzhledem k přirozenému vývoji neléčeného onemocnění CLN2.

Tabulka 4: Motoricko-jazyková klinická hodnoticí škála pro CLN2 od 0 do 6 bodů: Rychlost poklesu za 48 týdnů (populace s léčebným záměrem (Intent to Treat, ITT))

Rychlost poklesu (body / 48 týdnů) ^a	Celkem (n = 23)	Hodnota p ^b
Sřední hodnota (SD)	0,40 (0,809) ^c	<0,0001
Medián	0,00	
Min, Max	-0,88; 2,02	
Meze 95% intervalu spolehlivosti	0,05; 0,75	

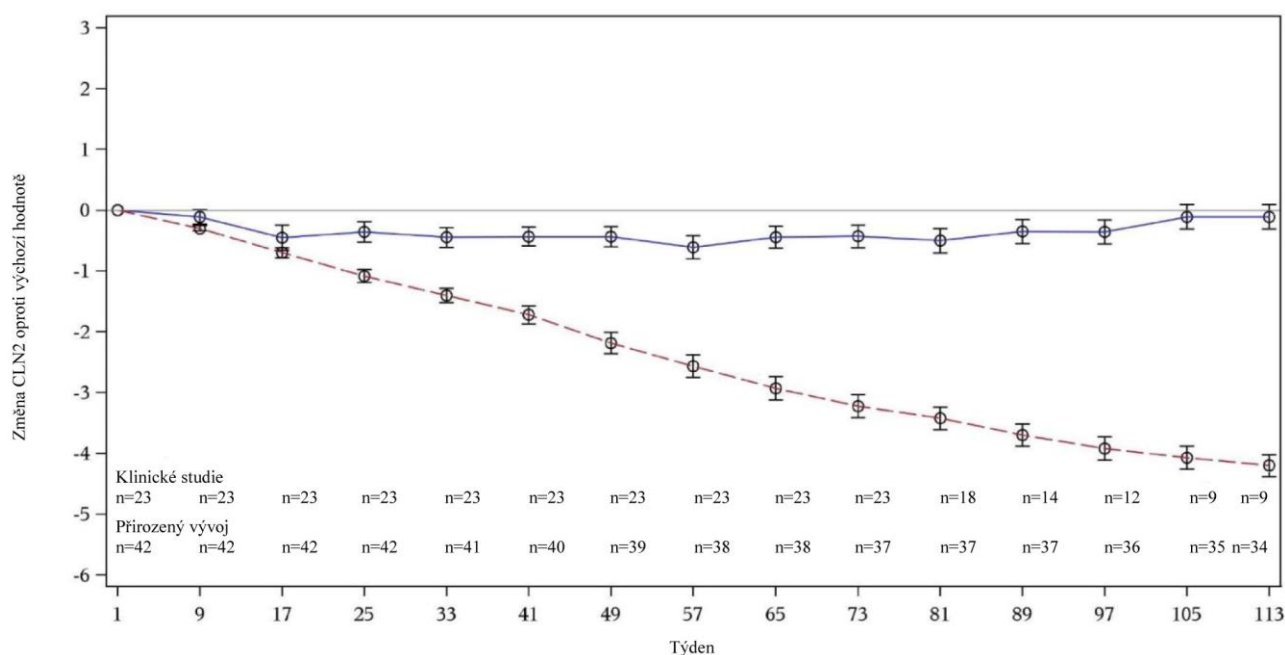
^a Rychlost poklesu u pacienta za 48 týdnů: (výchozí skóre CLN2 – poslední skóre CLN2) / (uplynulý čas v jednotkách 48 týdnů)

^b Hodnota p na základě jednovzorkového T-testu porovnávajícího rychlost poklesu s hodnotou 2

^c Pozitivní odhady označují klinické zhoršení; negativní odhady označují klinické zlepšení

V probíhající studii 190-202 (k 3. červnu 2016) rychlost poklesu u pacientů léčených přípravkem Brineura v porovnání s kontrolní skupinou s přirozeným vývojem (N=42 pacientů) i nadále ukazuje trvalost léčebného efektu (viz obrázek 2).

Obrázek 2: Změna střední hodnoty skóre oproti výchozí hodnotě (kontrolní skupina s přirozeným vývojem nemoci vs. pacienti léčení přípravkem Brineura, 300 mg jednou za dva týdny)



Svislé úsečky představují standardní chybu střední hodnoty

Plná čára: klinické studie 190-201 a 190-202

Přerušovaná čára: kontrolní skupina s přirozeným vývojem nemoci 190-901

Skóre vidění a záchvatů v kombinaci se skóre CLN2 (jazykové a motorické oblasti) zůstává stabilní. Volumetrická měření MRI ukazují sníženou rychlost ztráty.

Pediatrická populace

Je důležité zahájit léčbu u dětí co nejdříve, i když pacienti mladší 3 let nebyli do pilotní studie zařazeni.

Studie 190-203 je probíhající otevřená klinická studie hodnotící bezpečnost a účinnost u pacientů od narození do věku 18 let. Dávkování vycházelo z analýzy rozdílů v hodnotách hmotnosti mozku u dětí mladších 3 let. Výsledky bezpečnosti u mladších pacientů se doposud zdají být v souladu

s bezpečnostním profilem pozorovaným u starších pacientů. V současné době nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s přípravkem Brineura u dětí mladších 2 let (viz bod 4.8).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Brineura u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u CLN2 (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti cerliponasy alfa byly hodnoceny u pacientů s CLN2, kteří dostávali intracerebroventrikulární infuze 300 mg po dobu přibližně 4,5 hodiny jednou za dva týdny.

Všechny farmakokinetické parametry byly podobné po počáteční infuzi v den 1 a následujících infuzích v týdnu 5 a týdnu 13, což naznačuje, že při podávání dávky 300 mg jednou za dva týdny nedochází k žádné zjevné akumulaci nebo časově podmíněné FK cerliponasy alfa v mozkomíšním moku nebo plazmě. Farmakokinetické parametry v mozkomíšním moku byly hodnoceny u 17 pacientů a jsou shrnuty níže v tabulce 5. Farmakokinetika cerliponasy alfa v plazmě byla hodnocena u 13 pacientů a byl zjištěn medián $T_{max} = 12,0$ hodin (od začátku infuze), střední hodnota $C_{max} = 1,39$ $\mu\text{g/ml}$ a střední hodnota $AUC_{0-t} = 24,1$ $\mu\text{g.h/ml}$. Nebyl zjevný žádný účinek ADA v séru nebo mozkomíšním moku na farmakokinetiku v plazmě nebo mozkomíšním moku.

Tabulka 5: Farmakokinetické vlastnosti po první intracerebroventrikulární infuzi (přibližné trvání 4 hodiny) 300 mg cerliponasy alfa do mozkomíšního moku

Parametr	Mozkomíšní mok (N=17) Střední hodnota (SD)
T_{max}^* , h	4,50 [4,25; 5,75]
C_{max} , $\mu\text{g/ml}$	1490 (942)
AUC_{0-t} , $\mu\text{g.h/ml}$	9510 (4130)
V_z , ml	435 (412)
CL, ml/h	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, h	7,35 (2,90)

* T_{max} vyjádřená jako čas od začátku přibližně 4hodinové infuze a prezentovaná jako medián [min, max], která se vyskytla v prvním časovém bodě odběru vzorků po infuzi

Distribuce

Odhadovaný objem distribuce cerliponasy alfa po intracerebroventrikulární infuzi 300 mg ($V_z = 435$ ml) překračuje typický objem mozkomíšního moku (100 ml), což naznačuje distribuci mimo mozkomíšní mok. Vysoké poměry mozkomíšního moku k plazmě u C_{max} a AUC_{0-t} (přibližně 1000, respektive 400) naznačují, že většina aplikované cerliponasy alfa zůstává lokalizována v rámci CNS. Neočekává se, že by intracerebroventrikulární podávání cerliponasy alfa vedlo k terapeutickým koncentracím v oku, vzhledem k omezenému přístupu z mozkomíšního moku do dotčených buněk sítnice a přítomnosti hematoretinální bariéry.

Eliminace

Cerliponasa alfa je bílkovina a očekává se, že bude metabolicky rozkládána prostřednictvím hydrolýzy peptidů. Neočekává se tudíž, že by farmakokinetické vlastnosti cerliponasy alfa ovlivňovala zhoršená funkce jater.

Vylučování

Renální eliminace cerliponasy alfa je považována za méně významnou cestu vylučování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Omezené předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti byly vygenerovány ze studií toxicity jedné dávky u opic a studií s opakovanými dávkami u jezevčků v modelu klasické pozdní dětské neuronální ceroidní lipofuscinózy typu 2. Tento model onemocnění primárně sloužil k prozkoumání farmakodynamických a farmakokinetických vlastností cerliponasy alfa, ale také se zaměřoval na zhodnocení toxicity této látky. Výsledky těchto studií u jezevčků ovšem nemohou spolehlivě predikovat bezpečnost u člověka, protože schéma aplikace infuzí cerliponasy alfa bylo odlišné a vysoce variabilní i v rámci dané studie vzhledem k obtížím se zavedeným katetrizačním systémem a značným hypersenzitivním reakcím. Tato zkoumání navíc zahrnovala jen velmi malý počet zvířat, většinou testovala skupiny s jednou dávkou a postrádala odpovídající kontrolní mechanismy. Neklinický vývoj je tudíž s ohledem na klinickou bezpečnost cerliponasy alfa neprůkazný. Hodnocení genotoxicity, kancerogenity a reprodukční toxicity nebyla provedena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Brineura a proplachovací roztok

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Chlorid draselný
Hexahydrát chloridu hořečnatého
Dihydrát chloridu vápenatého
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Rozmrazený přípravek Brineura a proplachovací roztok je nutno ihned použít. Přípravek se musí vyjmout z neotevřených injekčních lahviček bezprostředně před použitím. Pokud okamžité použití není možné, je nutno neotevřené injekční lahvičky s přípravkem Brineura nebo proplachovacím roztokem uchovávat při teplotě 2–8 °C a použít do 24 hodin.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu až 12 hodin při pokojové teplotě (19–25 °C). Z mikrobiologického hlediska mají být otevřené injekční lahvičky nebo léčivý přípravek uchovávaný v injekčních stříkačkách použity ihned. Pokud nejsou použity ihned, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte ve svislé poloze v mrazničce (-25 °C až -15 °C).

Převázejte a distribuujte zmrazené (-85 °C až -15 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička (sklo typu I) se zátkou (butylkaučuk), odtrhovací víčko (polypropylen) a krimpovací víčko (hliník). Přípravek Brineura má zelené odtrhovací víčko a proplachovací roztok má žluté odtrhovací víčko.

Velikost balení tří injekčních lahviček: dvě 10ml injekční lahvičky, každá obsahující 150 mg cerliponasy alfa v 5 ml roztoku; a jedna 10ml injekční lahvička, obsahující 5 ml proplachovacího roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Brineura je nutno podávat pomocí infuzních součástí, které jsou chemicky a fyzikálně kompatibilní s podávaným přípravkem Brineura a proplachovacím roztokem. K aplikaci přípravku Brineura je nutno použít zařízení pro intracerebroventrikulární přístup označené značkou CE a jednorázové součásti uvedené níže nebo ekvivalentní součásti.

Zařízení pro intracerebroventrikulární přístup, která se ukázala jako kompatibilní s přípravkem Brineura a proplachovacím roztokem a která byla používána v klinických studiích, zahrnují komůrky Codman HOLTER RICKHAM a HOLTER SALMON-RICKHAM, ventrikulární katétr Codman a komůrku Medtronic CSF-Ventricular (s katétrem).

Přípravek Brineura je kompatibilní s jednorázovými infuzními součástmi vyrobenými z PVC, PVC (ne-DEHP) polyethylenu, polyethersulfonu (PES), polypropylenu (PP) a PTFE. V klinických hodnoceních přípravku Brineura byly použity následující jednorázové infuzní součásti se značením CE:

- Injekční stříkačka: Braun a BD Luer-Lok
- Prodlužovací souprava: hadička Fresenius Injectomat®, prodlužovací souprava Alaris CC, prodlužovací hadička Vygon Lectro-Cath
- Prodlužovací souprava s filtrem 0,2 mikronu: Impromediform GmbH
- Portová jehla: jehly Deltec GRIPPER

Příprava pro aplikaci přípravku Brineura a proplachovacího roztoku

Ke správnému podání přípravku Brineura a proplachovacího roztoku jsou nutné následující součásti (nejsou součástí balení) (viz obrázek 1 v bodě 4.2). Všechny infuzní součásti musí být sterilní. Přípravek Brineura a proplachovací roztok jsou dodávány a uchovávány zmrazené (viz bod 6.4).

- Programovatelná injekční pumpa s odpovídajícím rozsahem aplikace, přesností rychlosti aplikace a alarmy pro nesprávnou aplikaci nebo okluzi. Pumpu musí být možno naprogramovat tak, aby léčivý přípravek aplikovala konstantní rychlostí 2,5 ml/h.
- Dvě jednorázové injekční stříkačky kompatibilní s pumpou. Doporučují se stříkačky o objemu 10 až 20 ml.
- Dvě jednorázové hypodermické injekční jehly (21 G; 25,4 mm).
- Jedna jednorázová infuzní souprava. V případě potřeby lze přidat prodlužovací hadičku. Doporučuje se délka 150 až 206 cm (ne více než 400 cm) a vnitřní průměr 0,1 cm.
- Je nutný in-line filtr 0,2 µm. In-line filtr může být nedílnou součástí infuzní soupravy. Měl by být umístěn co nejbližší portové jehly.
- Portová jehla se speciálním zkoseným hrotem (non-coring) o velikosti 22 G nebo menší a doporučené délce 16 mm. Viz doporučení výrobce zařízení pro intracerebroventrikulární přístup ohledně portové jehly.
- Jedna prázdná sterilní jednorázová injekční stříkačka (k odběru mozkomíšního moku za účelem ověření průchodnosti).

Rozmrazení přípravku Brineura a proplachovacího roztoku

Injekční lahvičky s roztokem přípravku Brineura a injekční lahvičku s proplachovacím roztokem rozmrazujte při pokojové teplotě po dobu přibližně 60 minut. **Nerozmrazujte** ani **neohřívejte** injekční lahvičky žádným jiným způsobem. **Netřepejte** injekčními lahvičkami. V průběhu rozmrazování se bude objevovat kondenzace. Doporučuje se rozmrazovat injekční lahvičky mimo krabičku.

Přípravek Brineura a proplachovací roztok je nutno zcela rozmrazit a ihned použít (viz bod 6.3).

Injekční lahvičky znovu **nezmrazujte** ani nezmrazujte injekční stříkačky obsahující přípravek Brineura nebo proplachovací roztok.

Zkontrolujte rozmrazené injekční lahvičky s přípravkem Brineura a proplachovacím roztokem

Zkontrolujte injekční lahvičky, abyste se ujistili, že jsou zcela rozmrazené. Přípravek Brineura a proplachovací roztok mají být čiré až slabě opalescentní a bezbarvé až světle žluté. Injekční lahvičky s přípravkem Brineura mohou občas obsahovat tenká průsvitná vlákna nebo neprůhledné částice. Tyto přirozeně se vyskytující částice jsou cerliponasa alfa. Tyto částice se odstraní in-line filtrem 0,2 µm, aniž by to mělo zjiitelný účinek na čistotu nebo sílu přípravku Brineura.

Proplachovací roztok může obsahovat částice, které se po úplném rozmrazení injekční lahvičky rozpustí.

Nepoužívejte přípravek, pokud jsou roztoky nesprávně zbarvené nebo pokud jsou v roztocích jiné cizí částice.

Natáhněte přípravek Brineura

Označte jednu nepoužitou sterilní stříkačku štítkem „Brineura“ a připojte injekční jehlu. Z obou injekčních lahviček s přípravkem Brineura odstraňte zelená odtrhovací víčka. Aseptickou technikou natáhněte objem roztoku přípravku Brineura dle požadované dávky (viz tabulka 1 v bodě 4.2) do sterilní injekční stříkačky označené štítkem „Brineura“. Přípravek Brineura neřed'te. Přípravek Brineura nemíchejte s jiným léčivým přípravkem. Jehlu a prázdné injekční lahvičky zlikvidujte dle místních požadavků.

Natáhněte proplachovací roztok

Určete potřebný objem proplachovacího roztoku, aby se zajistila úplná aplikace přípravku Brineura do mozkových komor. Vypoč'tete proplachovací objem sečtením plnicího objemu všech infuzních součástí, včetně zařízení pro intracerebroventrikulární přístup.

Označte jednu nepoužitou sterilní stříkačku štítkem „proplachovací roztok“ a připojte injekční jehlu. Z injekční lahvičky s proplachovacím roztokem odstraňte žluté odtrhovací víčko. Aseptickou technikou natáhněte odpovídající množství proplachovacího roztoku z injekční lahvičky do nové sterilní injekční stříkačky označené štítkem „proplachovací roztok“. Jehlu a injekční lahvičku se zbývajícím roztokem zlikvidujte dle místních požadavků.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1192/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC
GALLI DRIVE FACILITY,
46 GALLI DRIVE, NOVATO,
94949,
USA

Název a adresa výrobce/výrobců odpovědných za propouštění šarží

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
IRSKO

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku BRINEURA na trh v každém členském státu (MS) musí mít držitel rozhodnutí o registraci (MAH) schválený obsah a formát vzdělávacích materiálů včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších aspektů programu příslušným vnitrostátním orgánem (NCA).

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek BRINEURA uveden na trh, byl všem zdravotníkům, u kterých se předpokládá, že budou s přípravkem manipulovat/přípravek podávat, poskytnut vzdělávací program (tj. příručka o dávkování a podávání přípravku), mající za cíl předcházet významnému identifikovanému riziku problémů s prostředkem (infekce/ucpání/dislokace) nebo je minimalizovat, a obsahující informace:

- jak přípravek BRINEURA uchovávat;
- o komplikacích souvisejících s prostředkem (tj. o infekcích, úniku z prostředku a/nebo jeho závadě; neporušenost prostředku musí potvrdit neurochirurg);
- o způsobu přípravy přípravku BRINEURA a proplachovacího roztoku;
- podrobný popis postupu u intracerebroventrikulární infuze přípravku BRINEURA a podání proplachovacího roztoku (po dokončení infuze přípravku BRINEURA);
- jak monitorovat pacienty, jimž je přípravek BRINEURA podáván.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Studie 190-501. Za účelem hodnocení dlouhodobé bezpečnosti cerliponasy alfa včetně výskytu závažných hypersenzitivních reakcí a anafylaxe má držitel rozhodnutí o registraci předložit výsledky studie vycházející z dostatečného počtu zdrojových dat získaných z registru pacientů s neuronální ceroid-lipofuscinózou typu 2 (CLN2).	Jako součást každoročního opakovaného hodnocení mají být předloženy výroční zprávy
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Studie 190-203. Za účelem dalšího hodnocení účinnosti léčby ve smyslu zpomalení zhoršování klinické škály týkající se motorické poruchy a poruchy řeči u CLN2 a za účelem dalšího hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti cerliponasy alfa předloží držitel rozhodnutí o registraci výsledky studie 190-203 provedené u alespoň 5 pacientů mladších 2 let.	Červenec 2020

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Brineura 150 mg infuzní roztok
cerliponasum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Injekční lahvička přípravku Brineura obsahuje cerliponasum alfa 150 mg v roztoku o objemu 5 ml (30 mg/ml)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky přípravku Brineura a proplachovacího roztoku:

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Chlorid draselný
Hexahydrát chloridu hořečnatého
Dihydrát chloridu vápenatého
Voda na injekci

Další informace viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok
Dvě lahvičky přípravku Brineura
Jedna lahvička proplachovacího roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití
Rozmrazte při pokojové teplotě a ihned použijte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intracerebroventrikulární podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP:

Otevřené injekční lahvičky nebo přípravek v injekčních stříkačkách je nutno ihned použít. Doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte ve svislé poloze v mrazničce ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přepravujte a distribuujte zmrazené (-85 °C až -15 °C).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1192/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Brineura 150 mg infuzní roztok
cerliponasum alfa
Intracerebroventrikulární podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

150 mg/5 ml

6. JINÉ

Před použitím rozmrazte.
Přípravek Brineura podejte před proplachovacím roztokem.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Proplachovací roztok pro přípravek Brineura
Intracerebroventrikulární podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

Před použitím rozmrazte.
Proplachovací roztok podejte po přípravku Brineura.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Brineura 150 mg infuzní roztok cerliponasum alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než dostanete tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.
- Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Brineura a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vy nebo Vaše dítě dostanete přípravek Brineura
3. Jak se přípravek Brineura podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Brineura uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Brineura a k čemu se používá

Přípravek Brineura obsahuje léčivou látku cerliponasa alfa, která patří do skupiny léků známých jako enzymové substituční terapie. Používá se k léčbě pacientů s neuronální ceroidní lipofuscinózou typu 2 (CLN2), která je známá také jako deficit tripeptidylpeptidázy-1 (TPP1).

Lidé s CLN2 nemají žádný enzym zvaný TPP1 nebo ho mají příliš málo, což způsobuje hromadění látek zvaných lyzozomální stádkové materiály. U lidí s CLN2 se tyto materiály hromadí v určitých částech těla, zejména v mozku.

Jak přípravek Brineura funguje

Tento léčivý přípravek nahrazuje chybějící enzym TPP1, což minimalizuje hromadění lyzozomálních stádkových materiálů. Tento léčivý přípravek přispívá ke zpomalení progresu (postupu) onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vy nebo Vaše dítě dostanete přípravek Brineura

Nesmíte dostávat přípravek Brineura:

- jestliže Vy nebo Vaše dítě máte život ohrožující alergické reakce na látku cerliponasa alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6) a k reakcím nadále dochází, když je cerliponasa alfa znovu podána;
- jestliže Vy nebo Vaše dítě máte implantované zařízení k odvádění přebytečné tekutiny z mozku;
- jestliže Vy nebo Vaše dítě aktuálně vykazujete známky infekce zařízením nebo problémů se zařízením. Jakmile budou infekce nebo problémy se zařízením vyřešeny, Váš lékař může rozhodnout o pokračování léčby.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vy nebo Vaše dítě dostanete přípravek Brineura, se poraďte se svým lékařem.

- U Vás nebo u Vašeho dítěte se mohou vyskytnout problémy s implantovaným zařízením, které se používá při léčbě přípravkem Brineura (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“), včetně infekce nebo selhání zařízení. Léčba může být přerušena, pokud je nutno zařízení vyměnit nebo dokud se infekce nevyléčí. Pokud máte jakékoli otázky týkající se zařízení, poraďte se se svým lékařem.
- Při používání přípravku Brineura se mohou vyskytnout život ohrožující alergické reakce. Lékař bude sledovat, zda se u Vás nebo Vašeho dítěte neobjeví příznaky život ohrožujících alergických reakcí, jako jsou kopřivka, svědění nebo zarudnutí, oteklé rty, jazyk a/nebo hrdlo, dušnost, chrapot, zmodráání konečků prstů nebo rtů, nízké svalové napětí, omdlení nebo inkontinence.
- Lékař Vám nebo Vašemu dítěti zkontroluje tepovou frekvenci, tlak krve, dechovou frekvenci a teplotu před léčbou, v jejím průběhu a po jejím skončení. Lékař může rozhodnout o dalším sledování, pokud je potřeba.
- Každých 6 měsíců lékař zkontroluje, zda nedochází k abnormálním elektrickým aktivitám srdce (EKG). Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte v minulosti vyskytly problémy se srdcem, bude lékař nebo zdravotní sestra sledovat činnost srdce v průběhu každé infuze.
- Lékař může odeslat vzorky mozkové tekutiny ke kontrole, zda nevykazuje známky infekce.
- Přípravek Brineura nebyl podáván pacientům s pokročilým onemocněním na začátku léčby ani dětem mladším 2 let. Váš lékař s Vámi prodiskutuje, zda je pro Vás nebo Vaše dítě vhodná léčba přípravkem Brineura.

Další léčivé přípravky a přípravek Brineura

Informujte svého lékaře o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než budete tímto přípravkem léčena.

V těhotenství byste léčbu přípravkem Brineura neměla dostávat, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda je přípravek Brineura u člověka vylučován do mateřského mléka. Během léčby přípravkem Brineura má být kojení přerušeno. Není známo, zda přípravek Brineura ovlivňuje plodnost u člověka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, zda přípravek Brineura ovlivňuje schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Brineura obsahuje sodík:

Injekční lahvička obsahuje 44 mg sodíku. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek Brineura podává

Vy nebo Vaše dítě budete muset podstoupit operaci, při které se implantuje zařízení pro podávání přípravku Brineura. Zařízení napomáhá léčivému přípravku dosáhnout konkrétní část mozku.

Přípravek Brineura bude podávat lékař se znalostí podávání léků intracerebroventrikulární cestou (infuzí do tekutiny v mozku) v nemocnici nebo na klinice.

Přípravek Brineura nebyl podáván pacientům mladším 2 let nebo starším 8 let (na začátku klinického hodnocení). Jsou k dispozici omezené zkušenosti u několika pacientů ve věku 2 let.

Doporučená dávka přípravku Brineura vychází z Vašeho věku nebo věku Vašeho dítěte a bude podávána jednou za dva týdny následovně:

- od narození do < 6 měsíců: 100 mg
- 6 měsíců až < 1 rok: 150 mg
- 1 rok až < 2 roky: 200 mg (první 4 dávky), 300 mg (všechny ostatní dávky)
- ≥ 2 roky: 300 mg

Váš lékař může upravit Vaši dávku nebo dávku Vašeho dítěte nebo dobu, po kterou je lék podáván, pokud infuze nebude dobře snášena, dojde k alergické reakci nebo bude existovat možnost zvýšení tlaku v mozku.

Lék je pomalu podáván skrz implantované zařízení. Po podání léku bude podána krátká infuze roztoku k vypláchnutí přípravku Brineura z infuzního vybavení, aby do mozku dorazila celá dávka. Lék a roztok budou podávány po dobu přibližně 2 až 4 hodin a 30 minut v závislosti na velikosti Vaší dávky nebo dávky Vašeho dítěte. V závislosti na Vaší odpovědi během léčby může lékař snížit dávku nebo rychlost infuze.

Lékař může před každou léčbou přípravkem Brineura Vám nebo Vašemu dítěti podat léky, jako jsou antipyretika ke snížení horečky nebo antihistaminika pro tlumení alergických reakcí, ke zmírnění nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout během léčby nebo krátce po ní.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytnou některé z následujících nežádoucích účinků, ihned se obraťte na svého lékaře nebo zdravotní sestru:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí):

- horečka
- zvracení
- podrážděnost
- křeče (epileptické záchvaty)
- reakce v průběhu podávání přípravku nebo krátce po něm, jako jsou kopřivka, svědění nebo zarudnutí, oteklé rty, jazyk a/nebo hrdlo, dušnost, chrapt, zmodrání konečků prstů nebo rtů, nízké svalové napětí, omdlení nebo inkontinence

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u až 1 z 10 lidí):

- bakteriální infekce související se zařízením
- pomalejší tlukot srdce
- zařízení nefunguje správně kvůli zablokování zjištěnému při přípravě na infuzi

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- zařízení je přemístěno a nefunguje správně při přípravě na infuzi

Tento přípravek může vyvolat další nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky:

- bolest hlavy
- zvýšená nebo snížená koncentrace bílkoviny v mozkové tekutině
- abnormální výsledky elektrické aktivity srdce (EKG)
- zvýšený počet buněk v mozkomíšním moku zjištěný laboratorním monitorováním

- infekce nosu nebo krku (nachlazení)
- problém s jehlou (infuzní jehla vypadne z implantovaného zařízení)

Časté nežádoucí účinky:

- bolest
- vyrážka
- kopřivka
- klesání hlavy (brada spadne k hrudníku)
- bolest břicha
- netěsnost zařízení
- puchýře v ústech nebo na jazyku
- otok nebo zarudnutí očního víčka a očního bělma
- nervozita
- žaludeční nebo střevní potíže

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Brineura uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte ve svislé poloze v mrazničce (-25 °C až -15 °C). Převážte a distribuujte zmrazené (-85 °C až -15 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rozmrazený přípravek Brineura a proplachovací roztok je nutno ihned použít. Přípravek se musí vyjmout z neotevřených injekčních lahviček bezprostředně před použitím. Pokud okamžité použití není možné, je nutno neotevřené injekční lahvičky s přípravkem Brineura nebo proplachovacím roztokem uchovávat při teplotě 2–8 °C a použít do 24 hodin.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu až 12 hodin při pokojové teplotě (19–25 °C). Z mikrobiologického hlediska mají být otevřené injekční lahvičky nebo léčivý přípravek uchovávaný v injekčních stříkačkách použity ihned. Pokud nejsou použity ihned, jsou doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

Za uchovávání přípravku Brineura je zodpovědný Váš lékař nebo lékárník. Ti také zodpovídají za správnou likvidaci nepoužitelného přípravku Brineura.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Brineura obsahuje

- Léčivou látkou je cerliponasum alfa. Injekční lahvička přípravku Brineura obsahuje cerliponasum alfa 150 mg v roztoku o objemu 5 ml. Jeden ml infuzního roztoku obsahuje cerliponasum alfa 30 mg.
- Dalšími složkami přípravku Brineura a proplachovacího roztoku jsou: heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný,

chlorid draselný, hexahydrát chloridu hořečnatého, dihydrát chloridu vápenatého, voda na injekci (viz bod 2 „Přípravek Brineura obsahuje sodík“)

Jak přípravek Brineura vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Brineura a proplachovací roztok jsou infuzní roztoky. Roztoky jsou čiré až slabě opalescentní, bezbarvé až světle žluté; roztok přípravku Brineura může občas obsahovat tenká průsvitná vlákna nebo neprůhledné částice.

Velikost balení: 3 injekční lahvičky (dvě injekční lahvičky přípravku Brineura a jedna injekční lahvička proplachovacího roztoku), každá obsahuje 5 ml roztoku

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Registrace přípravku za výjimečných okolností**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena registrace za výjimečných okolností, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.