

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brineura 150 mg διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο Brineura περιέχει 150 mg cerliponase alfa* σε διάλυμα των 5 ml.

Κάθε ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 30 mg cerliponase alfa.

*Το cerliponase alfa παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών, συγκεκριμένα σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικού κρικητού.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 44 mg νατρίου σε διάλυμα των 5 ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές προς ελαφρώς οπαλίζον και άχρωμο προς ανοιχτό κίτρινο διάλυμα, το οποίο μπορεί περιστασιακά να περιέχει λεπτές ημιδιαφανείς ίνες ή αδιαφανή σωματίδια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Brineura ενδείκνυται για τη θεραπεία της νευρωνικής κηροειδούς λιποφουσκίνωσης τύπου 2 (CLN2), η οποία είναι επίσης γνωστή ως ανεπάρκεια της τριπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 1 (TPP1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Brineura πρέπει να χορηγείται μόνο από εκπαιδευμένο επαγγελματία της υγείας με γνώσεις στην ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χορήγηση σε συνθήκες περίθαλψης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg cerliponase alfa, χορηγούμενα μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα με ενδοεγκεφαλοκοιλιακή έγχυση.

Σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών, συνιστώνται μικρότερες δόσεις, βλ. παράγραφο παιδιατρικού πληθυσμού.

Συνιστάται η προ-θεραπεία των ασθενών με αντισταμινικά με ή χωρίς αντιπυρετικά 30 έως 60 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης.

Η συνέχιση της μακροχρόνιας θεραπείας θα πρέπει να υπόκειται σε τακτική κλινική αξιολόγηση για να ελέγχεται κατά πόσο τα οφέλη θεωρείται ότι υπερτερούν έναντι των πιθανών κινδύνων σε κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Προσαρμογές της δόσης

Μπορεί να χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης για τους ασθενείς που ενδέχεται να μην μπορούν να ανεχθούν την έγχυση. Η δόση μπορεί να μειωθεί κατά 50% ή/και ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να μειωθεί και να γίνει βραδύτερος.

Εάν διακοπεί η έγχυση λόγω αντίδρασης υπερευαισθησίας, η έγχυση θα πρέπει να ξαναξεκινήσει στο μισό περίπου αρχικό ρυθμό έγχυσης στον οποίο εμφανίστηκε η αντίδραση υπερευαισθησίας.

Η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί ή/και ο ρυθμός να επιβραδυνθεί στους ασθενείς οι οποίοι, κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού, εμφανίζουν πιθανή αύξηση στην ενδοκρανιακή πίεση κατά τη διάρκεια της έγχυσης, όπως προκύπτει από συμπτώματα όπως είναι η κεφαλαλγία, η ναυτία, ο έμετος ή η μειωμένη νοητική κατάσταση. Αυτές οι προφυλάξεις είναι ιδιαίτερης σημασίας σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Brineura σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα για παιδιά ηλικίας 2 ετών και δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών (βλ. παράγραφο 5.1). Η δοσολογία που προτείνεται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών έχει υπολογιστεί βάσει της μάζας του εγκεφάλου.

Η θεραπεία με το Brineura ξεκίνησε σε παιδιά ηλικίας 2 έως 8 ετών σε κλινικές μελέτες. Είναι περιορισμένα τα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 8 ετών. Η θεραπεία πρέπει να βασίζεται στα οφέλη και τους κινδύνους για το μεμονωμένο ασθενή όπως αξιολογούνται από το γιατρό.

Η επιλεγμένη δοσολογία για τους ασθενείς βασίζεται στην ηλικία κατά το χρονικό σημείο της θεραπείας και θα πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως (βλ. Πίνακα 1). Στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών, η συνιστώμενη δόση είναι σύμφωνη με τη δοσολογία που χρησιμοποιείται στην εν εξελίξει κλινική μελέτη 190-203, βλ. παράγραφο 5.1.

Πίνακας 1: Δόση και όγκος του Brineura

Ηλικιακές ομάδες	Συνολική χορηγούμενη δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα (mg)	Όγκος διαλύματος Brineura (ml)
Γέννηση έως <6 μηνών	100	3,3
6 μηνών έως <1 έτους	150	5
1 έτους έως <2 ετών	200 (πρώτες 4 δόσεις) 300 (επόμενες δόσεις)	6,7 (πρώτες 4 δόσεις) 10 (επόμενες δόσεις)
2 ετών και άνω	300	10

Τρόπος χορήγησης

Ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χρήση.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Πρέπει να τηρείται αυστηρά άσηπτη τεχνική κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και της χορήγησης.

Το Brineura και το διάλυμα έκπλυσης πρέπει να χορηγούνται μόνο ενδοεγκεφαλοκοιλιακά. Κάθε φιαλίδιο του Brineura και του διαλύματος έκπλυσης προορίζονται για μία μόνο χρήση.

Το Brineura χορηγείται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) με έγχυση μέσω χειρουργικά εμφυτευμένης δεξαμενής και καθετήρα (συσκευή ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης). Η συσκευή ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης πρέπει να εμφυτεύεται πριν από την πρώτη έγχυση. Η εμφυτευμένη συσκευή ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης θα πρέπει να είναι κατάλληλη για πρόσβαση στις εγκεφαλικές κοιλίες προκειμένου να χορηγηθεί η θεραπεία.

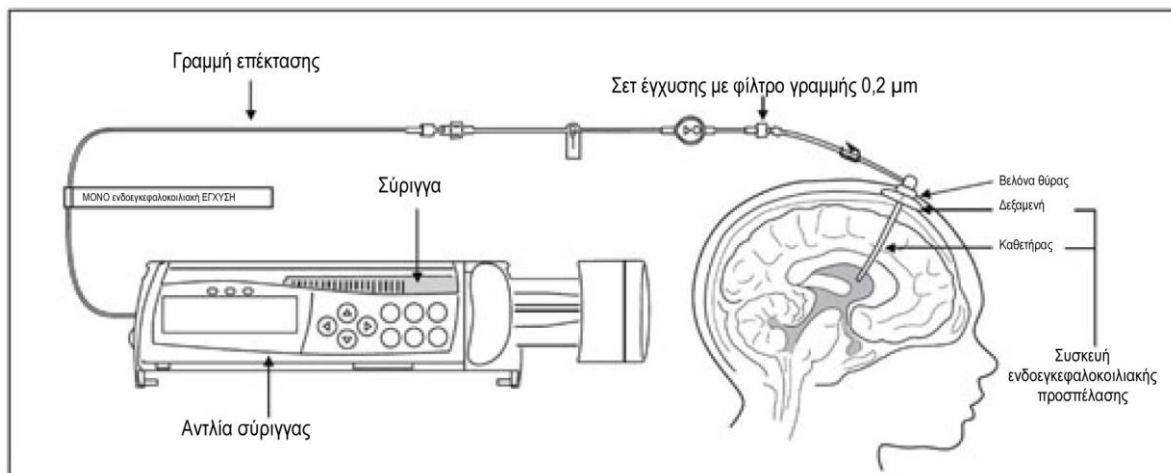
Μετά από την έγχυση του Brineura πρέπει να χρησιμοποιηθεί υπολογισμένη ποσότητα διαλύματος έκπλυσης για την έκπλυση των εξαρτημάτων που χρησιμοποιήθηκαν για την έγχυση, συμπεριλαμβανομένης της συσκευής ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης, προκειμένου να χορηγηθεί πλήρως το Brineura και να διατηρηθεί η βατότητα της συσκευής ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης (βλ. παράγραφο 6.6). Το Brineura και τα φιαλίδια του διαλύματος έκπλυσης θα πρέπει να αποψύχονται πριν από τη χορήγηση. Ο ρυθμός έγχυσης του Brineura και του διαλύματος έκπλυσης είναι 2,5 ml/ώρα. Ο πλήρης ρυθμός έγχυσης, συμπεριλαμβανομένων του Brineura και του απαιτούμενου διαλύματος έκπλυσης, είναι περίπου 2 έως 4,5 ώρες, ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση και όγκο.

Ενδοεγκεφαλοκοιλιακή έγχυση του Brineura

Χορηγήστε το Brineura **πριν** από το διάλυμα έκπλυσης.

1. Επισημάνετε τη γραμμή έγχυσης με την ένδειξη «Μόνο για ενδοεγκεφαλοκοιλιακή έγχυση».
2. Συνδέστε τη σύριγγα που περιέχει το Brineura στη γραμμή επέκτασης, εάν χρησιμοποιείται, διαφορετικά συνδέστε τη σύριγγα στο σετ έγχυσης. Το σετ έγχυσης πρέπει να είναι εξοπλισμένο με φίλτρο γραμμής 0,2 μm. Βλέπε εικόνα 1.
3. Γεμίστε τα εξαρτήματα έγχυσης με Brineura.
4. Ελέγξτε το τριχωτό της κεφαλής για σημεία διαρροής ή αστοχίας της συσκευής ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης και για πιθανές λοιμώξεις (οίδημα, ερύθημα του τριχωτού της κεφαλής, εξαγγείωση του υγρού ή διόγκωση του τριχωτού της κεφαλής γύρω ή πάνω από τη συσκευή ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης). Μην χορηγήσετε το Brineura εάν υπάρχουν σημεία και συμπτώματα οξείας διαρροής της συσκευής ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης, αστοχίας της συσκευής ή σχετιζόμενης με τη συσκευή λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).
5. Προετοιμάστε το τριχωτό της κεφαλής για ενδοεγκεφαλοκοιλιακή έγχυση χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική σύμφωνα με το πρότυπο περίθαλψης του ιδρύματος.
6. Εισαγάγετε τη βελόνα θύρας στη συσκευή ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης.
7. Συνδέστε μία ξεχωριστή, άδεια, αποστειρωμένη σύριγγα (όχι μεγαλύτερη των 3 ml) με τη βελόνα θύρας. Αποσύρετε 0,5 ml έως 1 ml ENY για να ελέγξετε τη βατότητα της συσκευής ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης.
 - **Μην επιστρέφετε το ENY στη συσκευή ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης.** Δείγματα ENY θα πρέπει να αποστέλλονται τακτικά για παρακολούθηση για τυχόν λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.4).
8. Συνδέστε το σετ έγχυσης στη βελόνα θύρας (βλ. Εικόνα 1).
 - Ασφαλίστε τα εξαρτήματα σύμφωνα με τα πρότυπα του ιδρύματος.
9. Τοποθετήστε τη σύριγγα που περιέχει το Brineura στην αντλία σύριγγας και προγραμματίστε την αντλία ώστε να πραγματοποιεί έγχυση με ρυθμό 2,5 ml ανά ώρα.
 - Προγραμματίστε τον συναγερμό της αντλίας ώστε να ηχεί στις περισσότερες ευαίσθητες συνθήκες ορίων πίεσης, ρυθμού και όγκου. Ανατρέξτε στο εγχειρίδιο λειτουργίας του κατασκευαστή της αντλίας σύριγγας για λεπτομέρειες.
 - **Μην χορηγείτε ως bolus ή με μη αυτόματο τρόπο.**
10. Ξεκινήστε την έγχυση του Brineura σε ρυθμό 2,5 ml ανά ώρα.
11. Ελέγχετε ανά τακτά διαστήματα το σύστημα έγχυσης κατά τη διάρκεια της έγχυσης για σημεία διαρροής ή αποτυχίας χορήγησης.

12. Επιβεβαιώστε ότι η σύριγγα «Brineura» στην αντλία σύριγγας είναι άδεια μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης. Αποπροσαρτήστε και αφαιρέστε την άδεια σύριγγα από την αντλία και αποσυνδέστε από τη σωλήνωση. Απορρίψτε την άδεια σύριγγα σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.



Εικόνα 1: Συναρμολόγηση συστήματος έγχυσης

Ενδοεγκεφαλοκοιλιακή έγχυση του διαλύματος έκπλυσης

Χορηγήστε το διάλυμα έκπλυσης που παρέχεται **μετά** από την ολοκλήρωση της έγχυσης του Brineura.

1. Συνδέστε τη σύριγγα που περιέχει τον υπολογισμένο όγκο του διαλύματος έκπλυσης στα εξαρτήματα του συστήματος έγχυσης (βλ. παράγραφο 6.6).
2. Τοποθετήστε τη σύριγγα που περιέχει το διάλυμα έκπλυσης στην αντλία σύριγγας και προγραμματίστε την αντλία ώστε να πραγματοποιεί έγχυση με ρυθμό 2,5 ml ανά ώρα.
 - Προγραμματίστε τον συναγερμό της αντλίας ώστε να ηχεί στις περισσότερες ευαίσθητες συνθήκες ορίων πίεσης, ρυθμού και όγκου. Ανατρέξτε στο εγχειρίδιο λειτουργίας του κατασκευαστή της αντλίας σύριγγας για λεπτομέρειες.
 - **Μην χορηγείτε ως bolus ή με μη αυτόματο τρόπο.**
3. Ξεκινήστε την έγχυση του διαλύματος έκπλυσης σε ρυθμό 2,5 ml ανά ώρα.
4. Ελέγχετε ανά τακτά διαστήματα τα εξαρτήματα του συστήματος έγχυσης κατά τη διάρκεια της έγχυσης για σημεία διαρροής ή αποτυχίας χορήγησης.
5. Επιβεβαιώστε ότι η σύριγγα «διάλυμα έκπλυσης» στην αντλία σύριγγας είναι άδεια μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης. Αποπροσαρτήστε και αφαιρέστε την άδεια σύριγγα από την αντλία και αποσυνδέστε από τη γραμμή έγχυσης.
6. Αφαιρέστε τη βελόνα θύρας. Εφαρμόστε ήπια πίεση και καλύψτε με επίδεσμο το σημείο της έγχυσης σύμφωνα με το πρότυπο περίθαλψης του ιδρύματος.
7. Απορρίψτε τα εξαρτήματα της έγχυσης, τις βελόνες, τα μη χρησιμοποιημένα διαλύματα και τα λοιπά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του Brineura και του διαλύματος έκπλυσης πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Απειλητική για τη ζωή αναφυλακτική αντίδραση στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, εάν η επαναπρόκληση δεν είναι επιτυχημένη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με CLN2 με αναστόμωση κοιλιών (εγκεφάλου) με την περιτοναϊκή κοιλότητα.

Το Brineura δεν πρέπει να χορηγείται εάν υπάρχουν σημεία οξείας διαρροής της συσκευής ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης, αστοχίας της συσκευής ή σχετιζόμενης με τη συσκευή λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σχετιζόμενες με τη συσκευή επιπλοκές

Το Brineura πρέπει να χορηγείται χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης. Στις κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν συμβάντα λοιμώξεων σχετιζόμενων με τη συσκευή ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης. Σε αυτές τις περιπτώσεις χορηγήθηκαν αντιβιοτικά, η συσκευή ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης αντικαταστάθηκε και η θεραπεία με το Brineura συνεχίστηκε.

Οι επαγγελματίες της υγείας θα πρέπει να ελέγχουν το τριχωτό της κεφαλής ως προς την ακεραιότητα του δέρματος, προκειμένου να διασφαλίζεται η ανεμπόδιστη λειτουργία της συσκευής ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης πριν από κάθε έγχυση. Πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος του σημείου της έγχυσης και έλεγχος βατότητας, προκειμένου να εντοπίζεται τυχόν διαρροή ή/και αστοχία της συσκευής ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης πριν από την έναρξη της έγχυσης του Brineura (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.3). Μπορεί να χρειαστεί παραπομπή σε νευροχειρουργό, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ακεραιότητα της συσκευής. Η θεραπεία με Brineura θα πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση αστοχίας της συσκευής και μπορεί να απαιτηθεί αντικατάσταση της συσκευής προσπέλασης πριν από τις επόμενες εγχύσεις.

Σε περίπτωση επιπλοκών σχετιζόμενων με τη συσκευή ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης, ανατρέξτε στην επισήμανση του κατασκευαστή για περαιτέρω οδηγίες.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε επιπλοκές από την ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με αποφρακτικό υδροκέφαλο.

Κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση

Τα ζωτικά σημεία θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της έγχυσης, ανά τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά από την έγχυση σε συνθήκες περιθάλψης. Κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης, η κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να εκτιμάται κλινικά και μπορεί να απαιτείται παρακολούθηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, εάν ενδείκνυται κλινικά, ειδικά στους ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) κατά τη διάρκεια της έγχυσης σε ασθενείς με ιστορικό βραδυκαρδίας, διαταραχών της αγωγιμότητας ή με δομική καρδιακή νόσο, καθώς ορισμένοι ασθενείς με νόσο CLN2 μπορεί να εμφανίσουν διαταραχές αγωγιμότητας ή καρδιακή νόσο. Σε ασθενείς με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικές αξιολογήσεις με ΗΚΓ 12 απαγωγών κάθε 6 μήνες.

Δείγματα ENY θα πρέπει να αποστέλλονται τακτικά για εξέταση, προκειμένου να εντοπίζονται τυχόν υποκλινικές λοιμώξεις από τη συσκευή (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν περιλαμβάνονταν ασθενείς με προχωρημένη εξέλιξη νόσου κατά την έναρξη της θεραπείας στις κλινικές μελέτες και δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε παιδιά ηλικίας < 2 ετών. Οι ασθενείς με προχωρημένη CLN2 και τα νεογννήτα μπορεί να έχουν μειωμένη ακεραιότητα αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Οι επιδράσεις της δυνητικά αυξημένης έκθεσης στο φαρμακευτικό προϊόν περιφερικά είναι άγνωστες.

Αναφυλαξία

Δεν έχει αναφερθεί αναφυλαξία με τη χρήση του Brineura κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Ωστόσο, ο κίνδυνος αναφυλαξίας δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι επαγγελματίες της υγείας θα πρέπει να γνωρίζουν τα πιθανά συμπτώματα της αναφυλαξίας, όπως είναι τα εξής: γενικευμένη κνίδωση, κνησμός ή έξαψη, διογκωμένα χείλη, γλώσσα ή/και σταφυλή, δύσπνοια, βρογχόσπασμος, συριγμός, υποξαιμία, υποτονία, συγκοπή ή ακράτεια. Ως προληπτικό μέτρο, θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμη κατάλληλη ιατρική υποστήριξη κατά τη χορήγηση του Brineura. Σε περίπτωση αναφυλαξίας, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την επαναχορήγηση.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 44 mg νατρίου ανά φιαλίδιο Brineura και διαλύματος έκλυσης. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς υπό δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Το cerliponase alfa είναι μία ανασυνδυασμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη και η συστηματική έκθεση περιορίζεται λόγω της ενδοεγκεφαλοκοιλιακής χορήγησης. Επομένως, είναι απίθανο να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στη cerliponase alfa και τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση του Brineura στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με χρήση του Brineura. Δεν είναι γνωστό εάν το Brineura μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες ή εάν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Το Brineura θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες μόνο εάν υπάρχει σαφής ανάγκη.

Θηλασμός

Δεν διατίθενται δεδομένα για την παρουσία του cerliponase alfa στο ανθρώπινο γάλα, τις επιδράσεις του cerliponase alfa στα θηλάζοντα βρέφη ή τις επιδράσεις του cerliponase alfa στην παραγωγή γάλακτος. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Brineura.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας με το cerliponase alfa σε ζώα ή ανθρώπους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση του Brineura στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο αξιολογήθηκαν σε 24 ασθενείς με νόσο CLN2, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Brineura σε κλινικές μελέτες διάρκειας έως και 141 εβδομάδων. Οι συχνότερες (>20%) ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών του Brineura περιλαμβάνουν πυρεξία, χαμηλά επίπεδα πρωτεΐνης στο ENY, ανωμαλίες στο ΗΚΓ, έμετο, λοιμώξεις της ανώτερης

αναπνευστικής οδού και υπερευαισθησία. Κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε να διακόψει τη θεραπεία του λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν παρατίθενται στη συνέχεια ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα, σύμφωνα με τη συνθήκη συχνότητας MedDRA που ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών με το Brineura

MedDRA Κατηγορία/οργανικό σύστημα	MedDRA Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Επιπεφυκίτιδα Σχετιζόμενη με τη συσκευή λοίμωξη ^a	Πολύ συχνή Συχνή Συχνή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Πολύ συχνή
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ευερεθιστότητα	Πολύ συχνή
Καρδιακές διαταραχές	Βραδυκαρδία	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συμβάντα σπασμών ^b Κεφαλαλγία Πλειοκυττάρωση ENY Σύνδρομο πτώσης της κεφαλής	Πολύ συχνή Πολύ συχνή Πολύ συχνή Συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος Κοιλιακό άλγος Φυσαλίδωση στοματικού βλεννογόνου Φυσαλίδωση γλώσσας Γαστρεντερική διαταραχή	Πολύ συχνή Συχνή Συχνή Συχνή Συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Κνίδωση	Συχνή Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία ^γ Αίσθημα νευρικότητας Άλγος	Πολύ συχνή Συχνή Συχνή
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης στο ENY Ανωμαλίες στο ΗΚΓ Μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης στο ENY	Πολύ συχνή Πολύ συχνή Πολύ συχνή
Προβλήματα προϊόντος	Πρόβλημα συσκευής: Διαρροή συσκευής Απόφραξη συσκευής ^δ Μετατόπιση συσκευής ^ε Πρόβλημα βελόνας ^{στ}	Συχνή Συχνή Μη γνωστή Πολύ συχνή

^a Propionibacterium acnes, staphylococcus epidermis

^β Ατονικές επιληπτικές κρίσεις, κλονικοί σπασμοί, κρίσεις πτώσης, επιληψία, γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις, μυοκλονική επιληψία, εστιακές επιληπτικές κρίσεις, αφαιρετική επιληψία (επιληψία τύπου petit mal), επιληπτικές κρίσεις, ομαδικές επιληπτικές κρίσεις, και επιληπτική κατάσταση

^γ Η πυρεξία περιλαμβάνει τους συνδυασμένους προτιμώμενους όρους «πυρεξία» και «αυξημένη σωματική θερμοκρασία»

^δ Απόφραξη της ροής καθετήρα

^ε Μετατόπιση συσκευής δεν σημειώθηκε στις κλινικές δοκιμές

^{στ} Μετατόπιση της βελόνας έγχυσης

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σπασμοί

Οι σπασμοί είναι μία συχνή εκδήλωση της νόσου CLN2 και αναμένεται να εμφανιστούν σε αυτόν τον πληθυσμό. Συνολικά, 23 (96%) ασθενείς που έλαβαν cerliponase alfa εμφάνισαν συμβάν που αντιστοιχούσε σε τυποποιημένο ερώτημα σπασμών MedDRA. Τα συχνότερα αναφερθέντα συμβάντα σπασμών περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις, επιληψία και γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις. Συνολικά, τα συμβάντα σπασμών με χρονική σχέση με τη χορήγηση cerliponase alfa ήταν 17% και ήταν ήπια έως μέτρια, βαθμού 1 έως 2, σε βαρύτητα. Γενικά, το 6% επί του συνόλου των συμβάντων σπασμών θεωρήθηκαν σχετιζόμενα με το cerliponase alfa και κυμαίνονταν από ήπια έως σοβαρά, βαθμού 1-4 κατά CTCAE. Οι σπασμοί υποχώρησαν με τις τυπικές αντισπασμωδικές θεραπείες και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με Brineura.

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν σε 14 από τους 24 ασθενείς (58%) που έλαβαν θεραπεία με Brineura. Σοβαρές [Κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητα συμβάντα (CTCAE) βαθμού 3] αντιδράσεις υπερευαισθησίας σημειώθηκαν σε τρεις ασθενείς και κανένας ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία. Οι συχνότερες εκδηλώσεις περιελάμβαναν πυρεξία με έμετο, πλειοκυττάρωση ή ευερεθιστότητα, που δεν συνάδουν με την κλασική διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό υπερευαισθησία. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης του Brineura και δεν επηρέασαν τη θεραπεία. Τα συμπτώματα υποχώρησαν με την πάροδο του χρόνου ή με τη χορήγηση αντιπυρετικών, αντιισταμινικών ή/και γλυκοκορτικοστεροειδών.

Ανοσογονικότητα

Αντισώματα κατά του φάρμακου (ADA) ανιχνεύθηκαν στον ορό και το ENY του 79% και του 21%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με cerliponase alfa για έως και 107 εβδομάδες. Ειδικά για το φάρμακο εξουδετερωτικά αντισώματα (NAb) με δυνατότητα αναστολής της διαμεσολαβούμενης από τον υποδοχέα κυτταρικής πρόσληψης του cerliponase alfa δεν ανιχνεύθηκαν στο ENY. Δεν εντοπίστηκε σχέση ανάμεσα στους τίτλους ADA στον ορό ή το ENY και στην επίπτωση ή τη βαρύτητα της υπερευαισθησίας. Οι ασθενείς που εμφάνισαν μέτρια ανεπιθύμητα συμβάντα υπερευαισθησίας υποβλήθηκαν σε εξέταση ανίχνευσης ειδικής για το φάρμακο IgE και βρέθηκαν αρνητικοί. Δεν έχει εντοπιστεί συσχετισμός ανάμεσα στους υψηλότερους τίτλους ADA και τις μειώσεις στις μετρήσεις αποτελεσματικότητας. Δεν υπήρξε εμφανής επίδραση των ADA ορού ή ENY στο πλάσμα ή στη φαρμακοκινητική του ENY, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια εν εξελίξει μελέτη παρέχει εμπειρία με δύο ασθενείς ηλικίας 2 ετών οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 300 mg Brineura κάθε δεύτερη εβδομάδα (βλ. παράγραφο 5.1). Και οι δύο ασθενείς έχουν λάβει 8 εγχύσεις και το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Brineura σε αυτούς τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας φαίνεται ότι συνάδει με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρείται στα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας. Επί του παρόντος δεν υπάρχει διαθέσιμη κλινική εμπειρία για το Brineura σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, ένζυμα, κωδικός ATC: A16AB17.

Μηχανισμός δράσης

Το cerliponase alfa είναι μία ανασυνδυασμένη μορφή της ανθρώπινης τριπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-1 (rhTPP1). Το cerliponase alfa είναι ένα πρωτεολυτικό ανενεργό προένζυμο (ζυμογόνο) που ενεργοποιείται στο λυσόσωμα. Το cerliponase alfa προσλαμβάνεται από τα κύτταρα-στόχους και μετατοπίζεται στα λυσοσώματα μέσω του ανεξάρτητου κατιόντων υποδοχέα 6-φωσφορικής μαννόζης (CI-MPR, ο οποίος είναι επίσης γνωστός ως υποδοχέας M6P/IGF2). Το προφίλ γλυκοζυλίωσης του cerliponase alfa οδηγεί σε συνεπή κυτταρική πρόσληψη και λυσοσωμική στόχευση για ενεργοποίηση.

Το ενεργοποιημένο πρωτεολυτικό ένζυμο (rhTPP1) διασπά τριπεπτίδια από το N-τελικό άκρο της πρωτεΐνης-στόχου χωρίς γνωστή εξειδίκευση υποστρώματος. Τα ανεπαρκή επίπεδα TPP1 προκαλούν νόσο CLN2, η οποία οδηγεί σε νευροεκφύλιση, απώλεια της νευρολογικής λειτουργίας και θάνατο κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Brineura αξιολογήθηκαν σε μία ανοικτής επισήμανσης κλινική μελέτη κλιμάκωσης της δόσης (190-201) και σε μία εν εξελίξει μακροχρόνια μελέτη επέκτασης (190-202) σε ασθενείς με νόσο CLN2 συγκριτικά με μη θεραπευμένους ασθενείς με νόσο CLN2 από μία βάση δεδομένων φυσικής εξέλιξης της νόσου (ομάδα ελέγχου φυσικής εξέλιξης της νόσου). Οι μελέτες αυτές χρησιμοποίησαν τους τομείς της κίνησης και του λόγου μίας ειδικής για τη νόσο κλίμακας κλινικής βαθμολόγησης (βλέπε Πίνακα 3), προκειμένου να αξιολογήσουν την εξέλιξη της νόσου. Κάθε τομέας περιλαμβάνει βαθμολογίες από το 3 (σε γενικές γραμμές φυσιολογικό επίπεδο) έως το 0 (έντονη δυσλειτουργία), για μία συνολική πιθανή βαθμολογία 6, όπου οι σταδιακές μοναδιαίες μειώσεις αντιπροσωπεύουν συμβάντα-ορόσημα στην απώλεια των προηγούμενων επιτευχθεισών λειτουργιών της βάδισης και της ομιλίας.

Πίνακας 3: Κλίμακα κλινικής βαθμολόγησης CLN2

Τομέας	Βαθμολογία	Βαθμός
Κίνηση	3	Σε γενικές γραμμές φυσιολογική βάδιση. Χωρίς επικρατούσα αταξία, χωρίς παθολογικές πτώσεις.
	2	Ανεξάρτητη βάδιση, όπως ορίζεται από την ικανότητα βάδισης χωρίς υποστήριξη για 10 βήματα. Θα έχει προφανή αστάθεια και μπορεί να έχει διαλείπουσες πτώσεις.
	1	Χρειάζεται εξωτερική βοήθεια για να περπατήσει ή μπορεί μόνο να συρθεί.
	0	Δεν μπορεί να περπατήσει ή να συρθεί άλλο.
Λόγος	3	Εμφανώς φυσιολογική γλώσσα. Κατανοητή και γενικά κατάλληλη για την ηλικία. Δεν έχει παρατηρηθεί ακόμα έκπτωση.
	2	Η γλώσσα έχει καταστεί εμφανώς μη φυσιολογική: ορισμένες κατανοητές λέξεις, μπορεί να σχηματίζει μικρές προτάσεις για να επεξηγήσει έννοιες, αιτήματα ή ανάγκες. Η βαθμολογία αυτή σηματοδοτεί έκπτωση από το προηγούμενο επίπεδο ικανότητας (από το ατομικό μέγιστο επίπεδο που έχει επιτευχθεί από το παιδί).
	1	Μετά βίας κατανοητή γλώσσα. Λίγες κατανοητές λέξεις.
	0	Μη κατανοητές λέξεις ή ήχοι.

Συνολικά 24 ασθενείς, ηλικίας 3 έως 8 ετών, έλαβαν θεραπεία με 300 mg Brineura κάθε δεύτερη εβδομάδα. Στη μελέτη 190-201, 23 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 48 εβδομάδες (1 ασθενής αποσύρθηκε μετά από την εβδομάδα 1 λόγω αδυναμίας συνέχισης των διαδικασιών της μελέτης). Η μέση αρχική βαθμολογία CLN2 ήταν 3,5 [τυπική απόκλιση (ΤΑ) 1,20] με εύρος από 1 έως 6. Δεν μελετήθηκε κανένας ασθενής με προχωρημένη εξέλιξη νόσου (κριτήρια ένταξης: ήπια έως μέτρια εξέλιξη της CLN2). Όλοι οι ασθενείς (23) ολοκλήρωσαν τη μελέτη 190-201 και συνέχισαν στην εν εξελίξει μελέτη επέκτασης 190-202 λαμβάνοντας θεραπεία με Brineura σε δόση 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για μέγιστο διάστημα 124 εβδομάδων.

Τα ευρήματα από τις μελέτες 190-201 και 190-202 συγκρίθηκαν με μία ομάδα ελέγχου φυσικής εξέλιξης της νόσου που περιελάμβανε ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης των μελετών 190-201 και 190-202. Τα αποτελέσματα της ομάδας ελέγχου φυσικής εξέλιξης της νόσου έδειξαν ότι η νόσος CLN2 είναι μία ταχέως εξελισσόμενη νευροεκφυλιστική νόσος με προβλέψιμη έκπτωση της κινητικής και γλωσσικής λειτουργίας, με εκτιμώμενο μέσο ρυθμό μείωσης στη βαθμολογία CLN2 της τάξεως των 2 βαθμών ανά 48 εβδομάδες.

Η επίδραση της θεραπείας στους ασθενείς που λαμβάνουν Brineura εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα κλινικής βαθμολόγησης CLN2 και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με την προβλεπόμενη μείωση των 2 βαθμών ανά 48 εβδομάδες στην ομάδα ελέγχου φυσικής εξέλιξης της νόσου. Στη μελέτη 190-201, 20 από τους 23 (87%) ασθενείς που έλαβαν Brineura για 48 εβδομάδες δεν παρουσίασαν μη αποκατασταθείσα μείωση 2 βαθμών στον μη θεραπευμένο πληθυσμό ασθενών ($p=0,0002$, διωνυμικός έλεγχος υπόθεσης $p_0=0,50$). Συνολικά 15 ασθενείς από τους 23 (65%) δεν εμφάνισαν συνολική μείωση στη βαθμολογία CLN2, ανεξάρτητα από την αρχική βαθμολογία, και 2 από αυτούς τους 15 ασθενείς εμφάνισαν αύξηση της βαθμολογίας τους κατά έναν βαθμό στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Πέντε ασθενείς εμφάνισαν μείωση κατά έναν βαθμό και 3 ασθενείς εμφάνισαν μείωση κατά 2 βαθμούς.

Στη μελέτη 190-201, το μέσο ποσοστό μείωσης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Brineura σε δόση 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα ήταν 0,40 βαθμοί ανά 48 εβδομάδες. Συγκριτικά με το

αναμενόμενο ποσοστό μείωσης βάσει της φυσικής εξέλιξης της νόσου, τα αποτελέσματα της μελέτης είναι στατιστικά σημαντικά ($p < 0,0001$) (βλ. Πίνακα 4). Η παρατηρηθείσα επίδραση της θεραπείας θεωρήθηκε κλινικά σημαντική στο πλαίσιο της φυσικής εξέλιξης της νόσου στην περίπτωση της μη θεραπευμένης νόσου CLN2.

Πίνακας 4: Κλίμακα κλινικής βαθμολόγησης CLN2 0 έως 6 βαθμών, Κίνηση-Λόγος: Ποσοστό μείωσης σε διάστημα 48 εβδομάδων (Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία [ITT])

Ποσοστό μείωσης (βαθμοί/48 εβδομάδες) ^α	Σύνολο (n=23)	Τιμή p ^β
Μέσος όρος (SD)	0,40 (0,809) ^γ	<0,0001
Διάμεση τιμή	0,00	
Ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή	-0,88, 2,02	
Όρια 95% ΔΕ	0,05, 0,75	

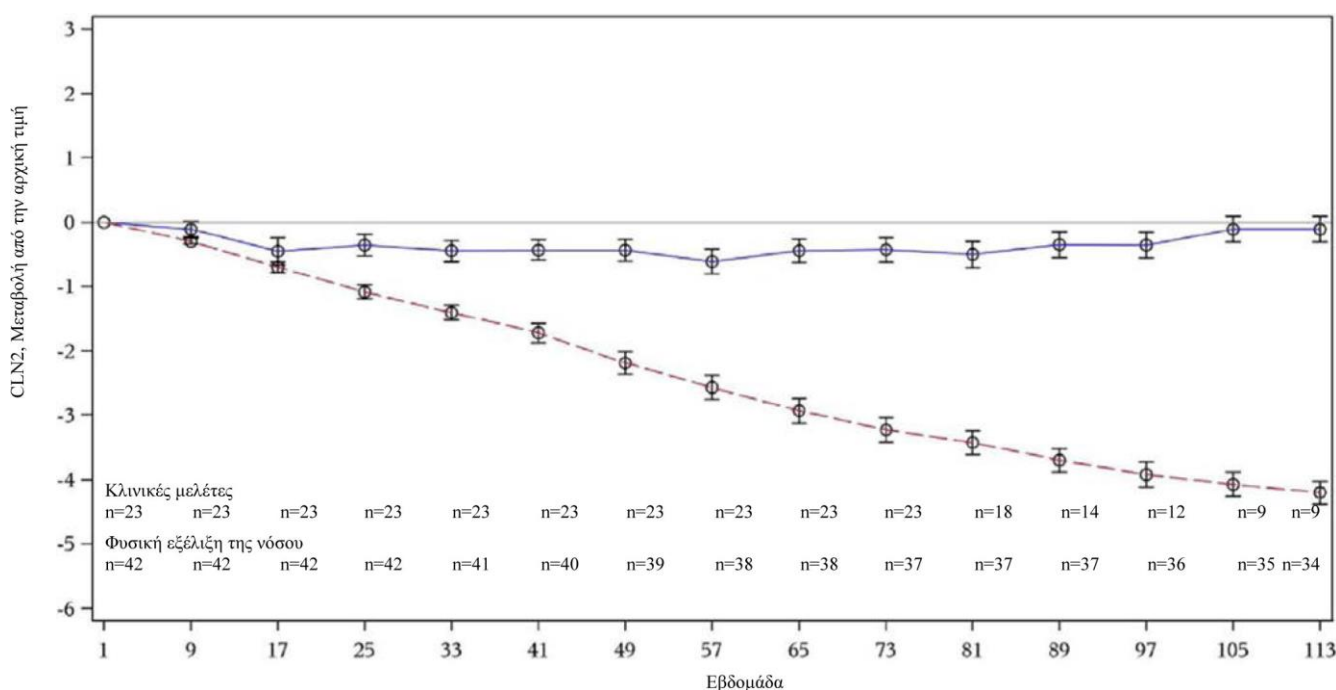
^α Ποσοστό μείωσης ασθενών ανά 48 εβδομάδες: (αρχική βαθμολογία CLN2 - τελική βαθμολογία CLN2) / (παρέλευση χρόνου σε μονάδες 48 εβδομάδων)

^β Τιμή p βάσει ελέγχου T 1 δείγματος όπου συγκρίνεται το ποσοστό της μείωσης με την τιμή 2

^γ Οι θετικές εκτιμήσεις υποδεικνύουν κλινική μείωση. Οι αρνητικές εκτιμήσεις υποδεικνύουν κλινική βελτίωση

Στην εν εξελίξει μελέτη 190-202 (έως τις 3 Ιουνίου 2016), το ποσοστό της μείωσης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Brineura συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (N=42 ασθενείς) φυσικής εξέλιξης της νόσου εξακολουθεί να υποδεικνύει διατηρούμενη επίδραση της θεραπείας (βλέπε Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Βαθμολογία CLN2, μέση μεταβολή από την αρχική τιμή (Ομάδα ελέγχου φυσικής εξέλιξης της νόσου έναντι ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Brineura, 300 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα)



Οι κατακόρυφες μπάρες αναπαριστούν το τυπικό σφάλμα μέσου όρου

Συνεχής γραμμή: κλινικές μελέτες 190-201 και 190-202

Διακεκομμένη γραμμή: 190-901 ομάδα ελέγχου φυσικής εξέλιξης της νόσου

Οι βαθμολογίες όρασης και σπασμών όταν συνδυάζονται με τη βαθμολογία CLN2 (τομείς της κίνησης και του λόγου) παραμένουν σταθερές. Ογκομετρήσεις με MRI υποδεικνύουν εξασθενημένο ρυθμό απώλειας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Είναι σημαντικό να ξεκινήσει η θεραπεία στα παιδιά στη μικρότερη δυνατή ηλικία, παρόλο που στη βασική μελέτη δεν περιλαμβάνονταν ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών.

Η μελέτη 190-203 είναι μία εν εξελίξει, ανοικτής επισήμανσης κλινική μελέτη αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας από τη γέννηση έως 18 ετών. Η δοσολογία βασίστηκε στην ανάλυση των διαφορών στις τιμές της μάζας του εγκεφάλου για τα παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Μέχρι στιγμής τα αποτελέσματα ασφάλειας σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας φαίνεται ότι συνάδουν με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρείται στα παιδιά μεγαλύτερης ηλικίας. Επί του παρόντος δεν υπάρχει διαθέσιμη κλινική εμπειρία για το Brineura σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Brineura σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην CLN2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του cerliponase alfa αξιολογήθηκε σε ασθενείς με CLN2 που έλαβαν ενδοεγκεφαλοκοιλιακές εγχύσεις 300 mg διάρκειας περίπου 4,5 ωρών μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Όλες οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες μετά από την αρχική έγχυση στην Ημέρα 1 και μετά από εγχύσεις την Εβδομάδα 5 και την Εβδομάδα 13, υποδεικνύοντας την απουσία εμφανούς συσσώρευσης ή εξαρτώμενης από το χρόνο ΦΚ του cerliponase alfa στο ENY ή το πλάσμα, όταν αυτό χορηγείται στη δόση των 300 mg μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι στο ENY εκτιμήθηκαν σε 17 ασθενείς και συνοψίζονται στον Πίνακα 5 που ακολουθεί. Η φαρμακοκινητική του cerliponase alfa στο πλάσμα εκτιμήθηκε σε 13 ασθενείς και χαρακτηρίστηκαν μία διάμεση T_{max} της τάξεως των 12,0 ωρών (από την έναρξη της έγχυσης), μία μέση C_{max} της τάξεως των 1,39 $\mu\text{g/ml}$ και μία μέση AUC_{0-t} της τάξεως των 24,1 $\mu\text{g}\cdot\text{ώρα}/\text{ml}$. Δεν υπήρξε εμφανής επίδραση των ADA ορού ή ENY στο πλάσμα ή τη φαρμακοκινητική του ENY, αντίστοιχα.

Πίνακας 5: Φαρμακοκινητικές ιδιότητες μετά από την πρώτη ενδοεγκεφαλοκοιλιακή έγχυση (διάρκειας περίπου 4 ωρών) 300 mg cerliponase alfa στο ENY

Παράμετρος	ENY (N=17) Μέσος όρος (SD)
T_{max}^* , hr	4,50 [4,25, 5,75]
C_{max} , $\mu\text{g/ml}$	1490 (942)
AUC_{0-t} , $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$	9510 (4130)
V_z , ml	435 (412)
CL, ml/hr	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, hr	7,35 (2,90)

* Η T_{max} εκφράζεται ως χρόνος από την έναρξη της έγχυσης διάρκειας ~4 ωρών, παρουσιάζεται ως διάμεση τιμή [ελάχιστη, μέγιστη], και προκύπτει στο πρώτο χρονικό σημείο δειγματοληψίας μετά από την έγχυση

Κατανομή

Ο εκτιμώμενος όγκος κατανομής του cerliponase alfa μετά από την ενδοεγκεφαλοκοιλιακή έγχυση των 300 mg ($V_z = 435$ ml) υπερβαίνει τον τυπικό όγκο του ENY (100 ml), υποδεικνύοντας κατανομή σε ιστούς εκτός του ENY. Η μεγάλη αναλογία ENY προς πλάσμα σε C_{max} και AUC_{0-t} (περίπου 1000 και 400, αντίστοιχα) υποδεικνύει ότι η πλειοψηφία του χορηγούμενου cerliponase alfa εξακολουθεί να εντοπίζεται εντός του ENY. Η ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χορήγηση cerliponase alfa δεν αναμένεται να οδηγήσει σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις στον οφθαλμό εξαιτίας της περιορισμένης προσπέλασης από το ENY στα επηρεασμένα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς και της παρουσίας του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού.

Αποβολή

Το cerliponase alfa είναι πρωτεΐνη και αναμένεται να αποδομηθεί μεταβολικά μέσω της πεπτιδικής υδρόλυσης. Κατά συνέπεια, η διαταραγμένη ηπατική λειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του cerliponase alfa.

Απέκκριση

Η νεφρική αποβολή του cerliponase alfa θεωρείται ελάχιστον μονοπάτι κάθαρσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Περιορισμένα προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια του cerliponase alfa προέκυψαν από μελέτες τοξικότητας μίας δόσης σε πιθήκους και μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε μοντέλο σκύλου dachshund με κλασική όψιμη βρεφική νευρωνική κηροειδή λιποφουσκίνωση τύπου 2. Το συγκεκριμένο μοντέλο νόσου βοήθησε κυρίως ώστε να διερευνηθούν οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες του cerliponase alfa, αλλά στόχευε επίσης στην αξιολόγηση της τοξικότητας της ουσίας. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών σε σκύλους dachshund δεν μπορούν να προβλέψουν αξιόπιστα την ασφάλεια στον άνθρωπο, επειδή το σχήμα εγχύσεων cerliponase alfa ήταν διαφορετικό και ιδιαίτερα μεταβλητό ακόμα και μέσα στην ίδια μελέτη λόγω των δυσκολιών στο σύστημα του μόνιμου καθετήρα και των έντονων αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Επιπρόσθετα, οι εξετάσεις αυτές περιελάμβαναν πολύ μικρό αριθμό ζώων, μελετήθηκαν κυρίως ομάδες μίας δόσης και δεν υπήρχαν κατάλληλοι μάρτυρες. Επομένως, η μη κλινική ανάπτυξη δεν οδήγησε σε οριστικά συμπεράσματα σε σχέση με την κλινική ασφάλεια του cerliponase alfa. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Brineura και διάλυμα έκπλυσης

Διβασικό επταϋδρικό φωσφορικό νάτριο
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Χλωριούχο κάλιο
Εξαϋδρικό χλωριούχο μαγνήσιο
Διυδρικό χλωριούχο ασβέστιο
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Το αποψυγμένο Brineura και το διάλυμα έκπλυσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Το προϊόν θα πρέπει να αποσύρεται από τα μη ανοιγμένα φιαλίδια αυστηρά αμέσως πριν από τη χρήση. Εάν η άμεση χρήση δεν είναι δυνατή, τα μη ανοιγμένα φιαλίδια του Brineura ή του διαλύματος έκπλυσης θα πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2-8°C και να χρησιμοποιούνται σε διάστημα 24 ωρών.

Έχει καταδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για έως και 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (19-25°C). Από μικροβιολογικής απόψεως, τα ανοιγμένα φιαλίδια ή το φαρμακευτικό προϊόν που υπάρχει στις σύριγγες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε όρθια θέση στην κατάψυξη (-25°C έως -15°C).

Μεταφέρετε και διανέμετε κατεψυγμένο (-85°C έως -15°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα (ελαστικό βουτυλίου), αποσπώμενο καπάκι (πολυπροπυλενίου) και σφράγιση αλουμινίου. Το Brineura έχει πράσινο αποσπώμενο καπάκι και το διάλυμα έκπλυσης έχει κίτρινο αποσπώμενο καπάκι.

Μέγεθος συσκευασίας των τριών φιαλιδίων: δύο φιαλίδια των 10 ml, καθένα από τα οποία περιέχει 150 mg cerliponase alfa σε 5 ml διαλύματος και ένα φιαλίδιο των 10 ml, το οποίο περιέχει διάλυμα έκπλυσης των 5 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Brineura θα πρέπει να χορηγείται με εξαρτήματα έγχυσης που έχει αποδειχθεί ότι είναι χημικά και φυσικά συμβατά με τη χορήγηση του Brineura και του διαλύματος έκπλυσης. Για τη χορήγηση του Brineura θα πρέπει να χρησιμοποιούνται οι συσκευές ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης που φέρουν την ένδειξη CE και τα αναλώσιμα εξαρτήματα που αναφέρονται στη συνέχεια ή αντίστοιχα αυτών.

Στις συσκευές ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης που έχει αποδειχθεί ότι είναι συμβατές με το Brineura και το διάλυμα έκπλυσης και οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές μελέτες του Brineura περιλαμβάνονται οι δεξαμενές Codman HOLTER RICKHAM και HOLTER SALMON-RICKHAM, ο κοιλιακός καθετήρας Codman και η κοιλιακή δεξαμενή ENY της Medtronic (με καθετήρα).

Το Brineura είναι συμβατό με τα αναλώσιμα εξαρτήματα έγχυσης που κατασκευάζονται από PVC, PVC (μη-DEHP), πολυαιθυλένιο, πολυαιθεροσουλφόνη (PES), πολυπροπυλένιο (PP) και PTFE. Τα ακόλουθα αναλώσιμα εξαρτήματα έγχυσης που φέρουν την ένδειξη CE χρησιμοποιήθηκαν στις κλινικές δοκιμές του Brineura:

- Σύριγγα: Braun και BD Luer-Lok
- Σετ επέκτασης: γραμμή Fresenius Injectomat®, σετ επέκτασης Alaris CC, σωλήνας επέκτασης Vygon Lectro-Cath
- Σετ επέκτασης με φίλτρο 0,2 micron: Impromediform GmbH
- Βελόνα θύρας: βελόνες Deltec GRIPPER

Προετοιμασία για τη χορήγηση του Brineura και του διαλύματος έκπλυσης

Απαιτούνται τα ακόλουθα εξαρτήματα (δεν παρέχονται) για τη σωστή χορήγηση του Brineura και του διαλύματος έκπλυσης (βλέπε Εικόνα 1 στην παράγραφο 4.2). Όλα τα εξαρτήματα του συστήματος έγχυσης πρέπει να είναι στείρα. Το Brineura και το διάλυμα έκπλυσης παρέχονται και φυλάσσονται στην κατάψυξη (βλ. παράγραφο 6.4).

- Προγραμματιζόμενη αντλία σύριγγας με κατάλληλο εύρος παροχής, ακρίβεια ρυθμού παροχής και ειδοποιήσεις για λανθασμένη παροχή ή απόφραξη. Η αντλία πρέπει να είναι προγραμματιζόμενη ώστε να παρέχει το φαρμακευτικό προϊόν σε σταθερό ρυθμό 2,5 ml/ώρα.
- Δύο σύριγγες μίας χρήσης συμβατές με εξοπλισμό αντλίας. Συνιστάται όγκος σύριγγας 10 έως 20 ml.
- Δύο υποδερμικές βελόνες σύριγγας μίας χρήσης (21 G, 25,4 mm).
- Ένα σετ έγχυσης μίας χρήσης. Μπορεί να προστεθεί γραμμή επέκτασης, εάν είναι απαραίτητο. Συνιστάται μήκος 150 έως 206 cm (να μην υπερβαίνει τα 400 cm) και εσωτερική διάμετρος 0,1 cm.
- Απαιτείται φίλτρο γραμμής 0,2 μm. Το φίλτρο γραμμής μπορεί να είναι ενσωματωμένο στο σετ έγχυσης. Το φίλτρο γραμμής θα πρέπει να τοποθετείται όσο το δυνατό πιο κοντά στη βελόνα θύρας.
- Βελόνα θύρας χωρίς αυλό (non-coring) με διάμετρο 22 gauge ή μικρότερη και προτεινόμενο μήκος 16 mm. Ανατρέξτε στις συστάσεις του κατασκευαστή της συσκευής ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης για τη βελόνα θύρας.
- Μία άδεια αποστειρωμένη σύριγγα μίας χρήσης (για τη συλλογή ENY προκειμένου να ελεγχθεί η βατότητα).

Απόψυξη του Brineura και του διαλύματος έκπλυσης

Αποψύξτε τα φιαλίδια του Brineura και το φιαλίδιο του διαλύματος έκπλυσης σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 60 λεπτά. **Μην** αποψύχετε ή ζεσταίνετε τα φιαλίδια με οποιονδήποτε άλλο τρόπο. **Μην** ανακινείτε τα φιαλίδια. Θα υπάρξει συμπίκνωση κατά τη διάρκεια της περιόδου απόψυξης. Συνιστάται η απόψυξη των φιαλιδίων εκτός της συσκευασίας.

Το Brineura και το διάλυμα έκπλυσης πρέπει να αποψύχονται πλήρως και να χρησιμοποιούνται αμέσως (βλ. παράγραφο 6.3).

Μην επανακαταψύχετε τα φιαλίδια ή **μην** καταψύχετε τις σύριγγες που περιέχουν το Brineura ή το διάλυμα έκπλυσης.

Επιθεώρηση των αποψυγμένων φιαλιδίων Brineura και διαλύματος έκπλυσης

Επιθεωρήστε τα φιαλίδια για να βεβαιωθείτε ότι έχουν αποψυχθεί πλήρως. Το Brineura και το διάλυμα έκπλυσης θα πρέπει να είναι διαυγή έως ελαφρώς οπαλίζοντα και άχρωμα έως ανοιχτού κίτρινου χρώματος. Τα φιαλίδια του Brineura μπορεί κατά διαστήματα να περιέχουν λεπτές ημιδιαφανείς ίνες ή αδιαφανή σωματίδια. Αυτά τα σωματίδια που προκύπτουν με φυσικό τρόπο είναι cerliponase alfa. Αυτά τα σωματίδια απομακρύνονται μέσω του φίλτρου γραμμής 0,2 μm χωρίς κάποια ανιχνεύσιμη επίδραση στην καθαρότητα ή τη δραστηριότητα του Brineura.

Το διάλυμα έκπλυσης μπορεί να περιέχει σωματίδια που διαλύονται μόλις αποψυχθεί πλήρως το φιαλίδιο.

Μην χρησιμοποιείτε τα διαλύματα εάν έχουν αποχρωματιστεί ή εάν υπάρχει άλλη ξένη ουσία στα διαλύματα.

Απόσυρση του Brineura

Επικολλήστε ετικέτα σε μία μη χρησιμοποιημένη, αποστειρωμένη σύριγγα με την ένδειξη «Brineura» και προσαρτήστε μία βελόνα σύριγγας. Αφαιρέστε τα πράσινα αποσπώμενα καπάκια και από τα δύο

φιαλίδια του Brineura. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αποσύρετε τον όγκο του διαλύματος Brineura ανά απαιτούμενη δόση (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2) στην αποστειρωμένη σύριγγα που φέρει την ετικέτα «Brineura». Μην αραιώνετε το Brineura. Μην αναμειγνύετε το Brineura με οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν. Απορρίψτε τη βελόνα και τα άδεια φιαλίδια σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Απόσυρση διαλύματος έκπλυσης

Προσδιορίστε τον όγκο του διαλύματος έκπλυσης που απαιτείται για να διασφαλιστεί η πλήρης χορήγηση του Brineura στις κοιλίες του εγκεφάλου. Υπολογίστε τον όγκο έκπλυσης προσθέτοντας τον όγκο πλήρωσης όλων των εξαρτημάτων έγχυσης, συμπεριλαμβανομένης της συσκευής ενδοεγκεφαλοκοιλιακής προσπέλασης.

Επικολλήστε ετικέτα σε μία μη χρησιμοποιημένη, αποστειρωμένη σύριγγα με την ένδειξη «διάλυμα έκπλυσης» και προσαρτήστε τη βελόνα της σύριγγας. Αφαιρέστε το κίτρινο αποσπώμενο καπάκι από το φιαλίδιο του διαλύματος έκπλυσης. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αποσύρετε την κατάλληλη ποσότητα διαλύματος έκπλυσης από το φιαλίδιο σε νέα αποστειρωμένη σύριγγα που φέρει την ετικέτα «διάλυμα έκπλυσης». Απορρίψτε τη βελόνα και το φιαλίδιο με το υπόλοιπο διάλυμα σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1192/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC
GALLI DRIVE FACILITY,
46 GALLI DRIVE, NOVATO,
94949,
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
ΙΡΛΑΝΔΙΑ

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία στην αγορά του BRINEURA σε κάθε Χώρα-Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διάθεσης, και τυχόν άλλων θεμάτων του προγράμματος, με τις κρατικές αρμόδιες αρχές.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Χώρα-Μέλος στην οποία κυκλοφορεί το BRINEURA, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να χειριστούν/χορηγήσουν το προϊόν θα λάβουν το εκπαιδευτικό πρόγραμμα (δηλ. τον οδηγό δοσολόγησης και χορήγησης) με στόχο την πρόληψη και/ή ελαχιστοποίηση των σημαντικών εντοπισμένων κινδύνων που αφορούν σε θέματα της συσκευής (λοίμωξη/απόφραξη/μετατόπιση), περιλαμβάνοντας πληροφορίες σχετικά με τα εξής:

- Πώς να φυλάσσεται το BRINEURA,
- Σχετιζόμενες με τη συσκευή επιπλοκές (δηλ. λοιμώξεις, διαρροή και/ή αστοχία συσκευής, η ακεραιότητα της συσκευής θα πρέπει να επιβεβαιώνεται από νευροχειρουργό),
- Τρόπος προετοιμασίας του BRINEURA και του διαλύματος έκπλυσης,
- Λεπτομερής σταδιακή περιγραφή της ενδοεγκεφαλοκοιλιακής έγχυσης του BRINEURA και της χορήγησης του διαλύματος έκπλυσης (παρέχεται μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης του BRINEURA),
- Τρόπος παρακολούθησης των ασθενών που λαμβάνουν BRINEURA.

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Μελέτη 190-501. Προκειμένου να αξιολογηθεί η μακροχρόνια ασφάλεια του cerliponase alfa, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας και αναφυλαξίας, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα μελέτης βάσει επαρκούς πηγής δεδομένων που θα έχουν προκύψει από μητρώο ασθενών με νευρωνική κηροειδή λιποφουσκίνωση τύπου 2 (CLN2).	Οι ετήσιες αναφορές θα πρέπει να υποβάλλονται στο πλαίσιο της ετήσιας επανεκτίμησης
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Μελέτη 190-203. Προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ως καθυστέρηση στην εξέλιξη της νόσου στην κλινική κλίμακα κίνησης-ομιλίας CLN2 και να αξιολογηθεί περαιτέρω η ασφάλεια και η ανεκτικότητα του cerliponase alfa, ο ΚΑΚ θα υποβάλει τα αποτελέσματα της μελέτης 190-203, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον 5 ασθενών ηλικίας κάτω των 2 ετών.	Ιούλιο του 2020

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Brineura 150 mg διάλυμα για έγχυση
cerliponase alfa

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο Brineura περιέχει 150 mg cerliponase alfa σε 5 ml διαλύματος (30 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Brineura και έκδοχα διαλύματος έκπλυσης:
Διβασικό επταϋδρικό φωσφορικό νάτριο
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Χλωριούχο κάλιο
Εξαϋδρικό χλωριούχο μαγνήσιο
Διϋδρικό χλωριούχο ασβέστιο
Ύδωρ για ενέσιμα

Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
Δύο φιαλίδια Brineura
Ένα φιαλίδιο διαλύματος έκπλυσης

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση
Απόψυξη σε θερμοκρασία δωματίου και άμεση χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

Τα ανοιχτά φιαλίδια ή το προϊόν στις σύριγγες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Το χρονικό διάστημα φύλαξης κατά τη διάρκεια της χρήσης και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε όρθια θέση στην κατάψυξη ($-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$).
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Μεταφέρετε και διανέμετε κατεψυγμένο (-85°C έως -15°C).

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1192/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

ΠΑΡΤΙΔΑ:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Brineura 150 mg διάλυμα για έγχυση
cerliponase alfa
Ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

150 mg/5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Αποψύξτε πριν από τη χρήση.
Χορηγήστε το Brineura πριν από το διάλυμα έκπλυσης.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διάλυμα έκπλυσης για το Brineura
Ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Αποψύξτε πριν από τη χρήση.
Χορηγήστε το διάλυμα έκπλυσης μετά από το Brineura.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Brineura 150 mg διάλυμα για έγχυση cerliponase alfa

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια σε εσάς ή το παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Brineura και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγηθεί σε εσάς ή το παιδί σας το Brineura
3. Πώς χορηγείται το Brineura
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Brineura
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Brineura και ποια είναι η χρήση του

Το Brineura περιέχει τη δραστική ουσία cerliponase alfa, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως θεραπείες ενζυμικής υποκατάστασης. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με νευρωνική κηροειδή λιποφουσκίνωση τύπου 2 (CLN2), η οποία είναι επίσης γνωστή ως ανεπάρκεια τριπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-1 (TPP1).

Τα άτομα με νόσο CLN2 δεν έχουν το ένζυμο που ονομάζεται TPP1 ή το έχουν σε πολύ μικρή ποσότητα και αυτό προκαλεί συσσώρευση ουσιών που ονομάζονται υλικά λυσοσωματικής αποθήκευσης. Στα άτομα με νόσο CLN2, τα υλικά αυτά συσσωρεύονται σε συγκεκριμένα σημεία του σώματος, κυρίως στον εγκέφαλο.

Πώς δρα το Brineura

Το φάρμακο αυτό αντικαθιστά το ένζυμο που λείπει, το TPP1, το οποίο ελαχιστοποιεί τη συσσώρευση υλικών λυσοσωματικής αποθήκευσης. Το συγκεκριμένο φάρμακο δρα επιβραδύνοντας την εξέλιξη της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγηθεί σε εσάς ή το παιδί σας το Brineura

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Brineura:

- Εάν εσείς ή το παιδί σας είχατε απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις στο cerliponase alfa ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6) και οι αντιδράσεις συνεχίζουν να εμφανίζονται κατά την επαναχορήγηση του cerliponase alfa.
- Εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε εμφυτευμένη συσκευή για την παροχέτευση επιπλέον υγρού από τον εγκέφαλο.

- Εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε στην παρούσα φάση σημεία λοίμωξης από τη συσκευή ή προβλήματα με τη συσκευή. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να συνεχίσει τη θεραπεία μόλις υποχωρήσει η λοίμωξη από τη συσκευή ή τα προβλήματα της συσκευής.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χορηγηθεί σε εσάς ή το παιδί σας το Brineura.

- Εσείς ή το παιδί σας μπορεί να εμφανίσετε προβλήματα με την εμφυτευμένη συσκευή που χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Brineura (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»), συμπεριλαμβανομένης λοίμωξης ή προβλήματος στη συσκευή. Η θεραπεία μπορεί να διακοπεί προσωρινά, εάν η συσκευή πρέπει να αντικατασταθεί ή μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τη συσκευή σας.
- Είναι πιθανό να εμφανιστούν απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις με το Brineura. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί εσάς ή το παιδί σας για συμπτώματα απειλητικών για τη ζωή αλλεργικών αντιδράσεων, όπως είναι η κνίδωση, ο κνησμός ή οι εξάψεις, τα διογκωμένα χείλη, η γλώσσα ή/και ο λαιμός, η δύσπνοια, η βραχνάδα, το μελάνιασμα γύρω από τα άκρα των δακτύλων ή των χειλιών, ο χαμηλός μυϊκός τόνος, η λιποθυμία ή η ακράτεια.
- Ο γιατρός σας θα ελέγξει την καρδιακή σας συχνότητα ή την καρδιακή συχνότητα του παιδιού σας, την αρτηριακή πίεση, την αναπνευστική συχνότητα και τη θερμοκρασία πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να πραγματοποιήσει επιπλέον παρακολούθηση, εάν είναι απαραίτητο.
- Ο γιατρός σας θα ελέγχει για τυχόν μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (ΗΚΓ) κάθε 6 μήνες. Εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε ιστορικό καρδιακών προβλημάτων, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα παρακολουθούν την καρδιακή σας δραστηριότητα κατά τη διάρκεια κάθε έγχυσης.
- Ο γιατρός σας μπορεί να στείλει δείγματα εγκεφαλικού υγρού προκειμένου να ελεγχθεί για σημεία λοίμωξης.
- Το Brineura δεν έχει δοθεί σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο κατά την έναρξη της θεραπείας ή σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών. Ο γιατρός σας θα συζητήσει εάν η θεραπεία με Brineura είναι σωστή για εσάς ή το παιδί σας.

Άλλα φάρμακα και Brineura

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν από τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Δεν πρέπει να λάβετε θεραπεία με Brineura κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Δεν είναι γνωστό εάν το Brineura απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Brineura. Δεν είναι γνωστό εάν το Brineura επηρεάζει τη γονιμότητα του ανθρώπου.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι γνωστό εάν το Brineura θα επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Το Brineura περιέχει νάτριο:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 44 mg νατρίου. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς υπό δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου.

3. Πώς χορηγείται το Brineura

Εσείς ή το παιδί σας θα πρέπει να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση για την εμφύτευση συσκευής χορήγησης του Brineura. Η συσκευή βοηθά ώστε το φάρμακο να φτάσει σε συγκεκριμένο σημείο του εγκεφάλου.

Το Brineura θα χορηγείται από γιατρό με γνώσεις στην ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χορήγηση φαρμάκων (έγχυση στο υγρό του εγκεφάλου) στο νοσοκομείο ή την κλινική.

Το Brineura δεν έχει δοθεί σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 2 ετών ή μεγαλύτερης των 8 ετών (κατά την έναρξη της κλινικής δοκιμής). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε μερικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών.

Η συνιστώμενη δόση του Brineura βασίζεται στην ηλικία σας ή στην ηλικία του παιδιού σας και χορηγείται μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα ως εξής:

- γέννηση έως <6 μηνών: 100 mg
- 6 μηνών έως <1 έτους 150 mg
- 1 έτους έως <2 ετών: 200 mg (πρώτες 4 δόσεις), 300 mg (όλες οι άλλες δόσεις)
- ≥ 2 ετών: 300 mg

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας ή τη δόση του παιδιού σας ή τη χρονική διάρκεια που χορηγείται το φάρμακο εάν η έγχυση δεν είναι ανεκτή, υπάρχει αλλεργική αντίδραση ή υπάρχει πιθανή αύξηση της πίεσης στον εγκέφαλο.

Το φάρμακο αντλείται αργά από εμφυτευμένη συσκευή. Μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου, χορηγείται μικρότερης διάρκειας έγχυση ενός διαλύματος για την έκπλυση του Brineura από τα εξαρτήματα της συσκευής έγχυσης ώστε να φτάσει η πλήρης δόση στον εγκέφαλο. Το φάρμακο και το διάλυμα θα χορηγούνται σε διάστημα περίπου 2 έως 4 ωρών και 30 λεπτών ανάλογα με τη δόση σας ή τη δόση του παιδιού σας. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση ή την ταχύτητα της έγχυσης ανάλογα με την ανταπόκρισή σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Ο γιατρός σας μπορεί να δώσει σε εσάς ή το παιδί σας φάρμακα, όπως είναι τα αντιπυρετικά για να μειώσει τον πυρετό ή τα αντισταμινικά για να αντιμετωπίσει τις αλλεργικές αντιδράσεις, πριν από κάθε θεραπεία με το Brineura, προκειμένου να μειωθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πυρετός
- έμετος
- αίσθημα ευερεθιστότητας
- σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις)
- αντιδράσεις κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου, όπως είναι η κνίδωση, ο κνησμός ή οι εξάνθειες, τα διογκωμένα χείλη, η γλώσσα ή/και ο λαιμός, η δύσπνοια, η βραχνάδα, το μελάνιασμα γύρω από τα άκρα των δακτύλων ή των χειλιών, ο χαμηλός μυϊκός τόνος, η λιποθυμία ή η ακράτεια

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- σχετιζόμενες με τη συσκευή βακτηριακές λοιμώξεις
- βραδύτερη καρδιακή συχνότητα
- η συσκευή δε λειτουργεί σωστά λόγω απόφραξης που ανιχνεύτηκε κατά τη διάρκεια την προετοιμασίας για την έγχυση

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- η συσκευή έχει μετατοπιστεί και δε λειτουργεί σωστά όταν προετοιμάζεται για την έγχυση

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- πονοκέφαλος
- αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης στο υγρό του εγκεφάλου
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς (ΗΚΓ)
- αυξημένα κύτταρα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ανιχνεύθηκαν μέσω εργαστηριακής παρακολούθησης
- λοίμωξη της μύτης ή του λαιμού (κρυολόγημα)
- πρόβλημα βελόνας (η βελόνα έγχυσης βγαίνει από την εμφυτευμένη συσκευή)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- πόνος
- εξάνθημα
- κνίδωση
- πτώση κεφαλής (όπου το πηγούνι πέφτει προς τον θώρακα)
- στομαχικός πόνος
- διαρροή συσκευής
- φουσκάλες στο στόμα ή τη γλώσσα
- διόγκωση ή ερυθρότητα των βλεφάρων και του λευκού τμήματος του οφθαλμού
- αίσθημα νευρικότητας
- διαταραχή του στομάχου ή των εντέρων

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Brineura

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στα φιαλίδια και το κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε όρθια θέση στην κατάψυξη (-25°C έως -15°C). Μεταφέρετε και διανέμετε κατεψυγμένο (-85°C έως -15°C). Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Το αποψυγμένο Brineura και το διάλυμα έκπλυσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Το προϊόν θα πρέπει να αποσύρεται από τα μη ανοιγμένα φιαλίδια αυστηρά αμέσως πριν από τη χρήση. Εάν η

άμεση χρήση δεν είναι δυνατή, τα μη ανοιγμένα φιαλίδια του Brineura ή του διαλύματος έκπλυσης θα πρέπει να φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2-8°C και να χρησιμοποιούνται μέσα σε διάστημα 24 ωρών.

Η χημική και η φυσική σταθερότητα εν χρήσει έχει καταδειχτεί για έως 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (19-25°C). Από μικροβιολογικής απόψεως, τα ανοιγμένα φιαλίδια ή το φαρμακευτικό προϊόν που φυλάσσεται στις σύριγγες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας είναι υπεύθυνος για τη φύλαξη του Brineura. Είναι επίσης υπεύθυνοι για τη σωστή απόρριψη τυχόν μη χρησιμοποιημένου Brineura.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Brineura

- Η δραστική ουσία είναι το cerliponase alfa. Κάθε φιαλίδιο Brineura περιέχει 150 mg cerliponase alfa σε διάλυμα των 5 ml. Κάθε ml διαλύματος για έγχυση περιέχει 30 mg cerliponase alfa.
- Τα άλλα συστατικά του Brineura και του διαλύματος έκπλυσης είναι τα εξής: διβασικό επταϋδρικό φωσφορικό νάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, χλωριούχο κάλιο, εξαϋδρικό χλωριούχο μαγνήσιο, διυδρικό χλωριούχο ασβέστιο και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Brineura περιέχει νάτριο»)

Εμφάνιση του Brineura και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Brineura και το διάλυμα έκπλυσης είναι διαλύματα προς έγχυση. Τα διαλύματα είναι διαυγή προς ελαφρώς οπαλίζοντα, άχρωμα προς ανοιχτού κίτρινου χρώματος. Το διάλυμα του Brineura μπορεί περιστασιακά να περιέχει λεπτές ημιδιαφανείς ίνες ή αδιαφανή σωματίδια.

Μέγεθος συσκευασίας: 3 φιαλίδια (δύο φιαλίδια Brineura και ένα φιαλίδιο διαλύματος έκπλυσης), καθένα εκ των οποίων περιέχει 5 ml διαλύματος

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ιρλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Παράρτημα IV

**Πορίσματα σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιστάσεων που
παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιστάσεων**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας εξαιρετικών περιστάσεων, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.