

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Brineura 150 mg innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas af Brineura inniheldur 150 mg af cerliponase alfa* í 5 ml af lausn.

Hver ml af innrennslislyfi, lausn inniheldur 30 mg af cerliponase alfa.

*Cerliponase alfa er framleitt í eggjastokksfrumum úr spendýrinu kínverskur hamstur.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas inniheldur 44 mg af natríumi í 5 ml af lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær til lítillaga ópallýsandi og litlaus til fölgul lausn sem getur stundum innihaldið þunnar hálf gagnsæjar trefjar eða ógegnsæjar agnir.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brineura er ætlað til meðferðar við taugafrumna-fitufúskínkvilla (Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, NCL) af gerð 2 (CLN2), einnig þekkt sem skortur á þrípeptíðyl peptídasa 1 (TPP1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins þjálfaðir heilbrigðisstarfsmenn sem hafa þekkingu á lyfjagjöf í heilahólf á heilbrigðisstofnun mega gefa Brineura.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 300 mg af cerliponase alfa gefið einu sinni aðra hverja viku með innrennsli í heilahólf.

Hjá sjúklingum yngri en 2 ára er mælt með lægri skömmtum, sjá kaflann um börn.

Mælt er með undirbúningsmeðferð sjúklinga með andhistamínlyfjum með eða án hitastillandi lyfja 30 til 60 mínútum áður en innrennslið er hafið.

Framhald langtímameðferðar skal vera háð reglulegu klínísku mati á því hvort ávinningur er talinn meiri en möguleg áhætta fyrir hvern sjúkling.

Aðlögun skammta

Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta hjá sjúklingum sem geta haft óþol fyrir innrennslinu. Lækka má skammtinn um 50% og/eða minnka innrennslis hraðann.

Ef innrennslíð er stöðvað vegna ofnæmisviðbragða skal hefja það á ný með u.þ.b. helmingi upphaflegs innrennslis hraða þegar ofnæmisviðbrögðin komu fram.

Stöðva skal innrennslíð og/eða hægja á hraða hjá sjúklingum sem að mati meðferðarlæknis eru með mögulega hækkaðan innankúpuþrýsting meðan á innrennslinu stendur, eins og einkenni á borð við höfuðverk, ógleði, uppköst eða vitsmunaskerðingu gefa til kynna. Þessar varúðarráðstafanir eru sérstaklega mikilvægar hjá sjúklingum yngri en 3 ára.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Brineura hjá börnum yngri en 3 ára. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um 2 ára börn og engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um börn yngri en 2 ára (sjá kafla 5.1). Skammtar handa börnum yngri en 2 ára hafa verið áætlaðir byggt á heilamassa.

Hafin var meðferð með Brineura hjá börnum 2 til 8 ára í klínískum rannsóknum. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum eldri en 8 ára. Byggja skal meðferð á ávinningi og áhættu hvers sjúklings samkvæmt mati læknisins.

Skammtur sem ákveðinn er fyrir sjúklinga byggir á aldri á meðferðartíma og skal aðlaga samkvæmt því (sjá töflu 1). Hjá sjúklingum yngri en 3 ára er ráðlagður skammtur í samræmi við skammta sem eru notaðir í yfirstandandi klínískri rannsókn 190-203, sjá kafla 5.1.

Tafla 1: Skammtur og rúmmál af Brineura

Aldurshópar	Heildarskammtur gefinn aðra hverja viku (mg)	Rúmmál Brineura lausnar (ml)
Frá fæðingu til < 6 mánaða	100	3,3
6 mánaða til < 1 árs	150	5
1 árs til < 2 ára	200 (fyrstu 4 skammtar) 300 (síðari skammtar)	6,7 (fyrstu 4 skammtar) 10 (síðari skammtar)
2 ára og eldri	300	10

Lyfjagjöf

Til notkunar í heilahólf.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Fylgja verður strangri smitgát við undirbúning og gjöf lyfsins.

Brineura og skollausnina má aðeins gefa í heilahólf. Hverju hettuglasi af Brineura og skollausn er ætlað að vera einnota.

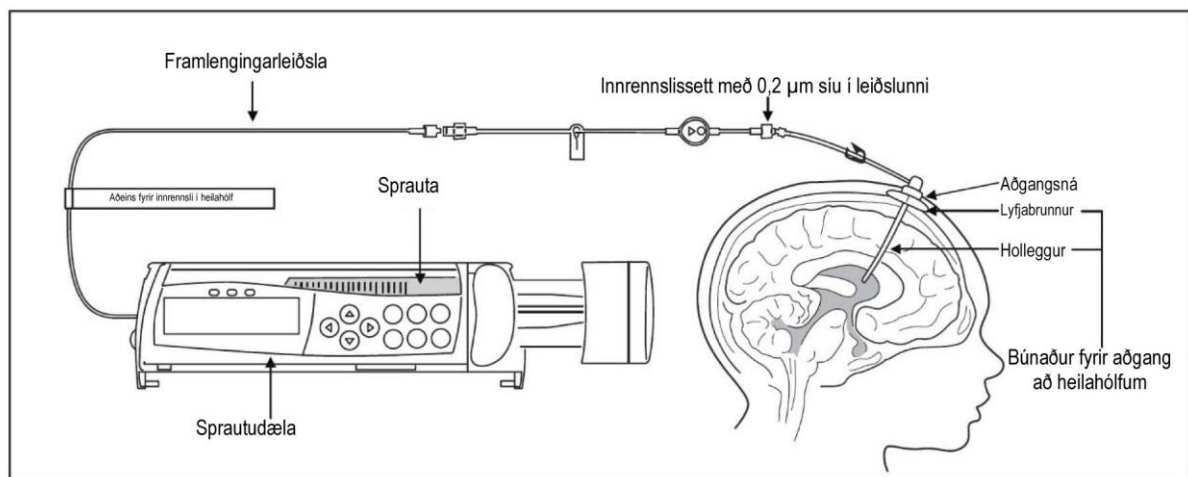
Brineura er gefið í heila- og mænuvökva með innrennsli í gegnum ígræddan lyfjabrunn og hollegg (búnaður fyrir aðgang að heilahólfum). Búnaðinn fyrir aðgang að heilahólfum verður að græða í fyrir fyrsta innrennsli. Ígræddur búnaður fyrir aðgang að heilahólfum skal henta til aðgangs að heilahólfum fyrir lyfjagjöf.

Eftir Brineura innrennsli verður að nota útreiknað magn af skollausn til að skola innrennslisbúnaðinn, m.a. búnaðinn fyrir aðgang að heilahólfum til að gefa allan Brineura skammtinn og halda aðgangsbúnaðinum opnum (sjá kafla 6.6). Þíða skal hettuglösinn með Brineura og skollausn fyrir lyfjagjöfina. Innrennslishraðinn fyrir Brineura og skollausnina er 2,5 ml/klst. Heildarinnrennslistíminn, með Brineura og nauðsynlegri skollausn, er u.þ.b. 2 til 4,5 klst., allt eftir skammtinum og rúmmálinu sem er gefið.

Innrennsli Brineura í heilahólf

Gefa skal Brineura **á undan** skollausninni.

1. Merkið leiðsluna fyrir innrennsli „Aðeins fyrir innrennsli í heilahólf“.
2. Festið sprautuna sem inniheldur Brineura við framlengingarleiðsluna, ef slíkt er notað, annars skal tengja sprautuna við innrennslissettið. Innrennslissettið verður að vera búið 0,2 µm síu í leiðslunni. Sjá mynd 1.
3. Fyllið á innrennslisbúnaðinn með Brineura.
4. Skoðið hársvörðinn í leit að leka eða bilun í aðgangsbúnaðinum í heilahólf og mögulegri sýkingu (bólgu, roða í hársverði, lausn utanæðar eða gúlpi í kringum eða fyrir ofan aðgangsbúnaðinn í heilahólf). Ekki má gefa Brineura ef til staðar eru merki eða einkenni um leka í aðgangsbúnaðinum í heilahólf, bilun í búnaði eða sýkingu tengd búnaðinum (sjá kafla 4.3 og 4.4).
5. Undirbúið hársvörðinn fyrir innrennsli í heilahólf með smitgát í samræmi við hefðbundið verklag á stofnuninni.
6. Stingið aðgangsnálinni í búnaðinn fyrir aðgang að heilahólfum.
7. Tengið aðra tóma smitsæfða sprautu (ekki stærri en 3 ml) við aðgangsnálina. Dragið út 0,5 ml til 1 ml af heila- og mænuvökva til að athuga að aðgangsbúnaðurinn í heilahólf sé opinn.
 - **Ekki skila heila- og mænuvökvanum aftur í búnaðinn fyrir aðgang að heilahólfum.** Senda skal sýni af heila- og mænuvökva reglulega í eftirlit með sýkingum (sjá kafla 4.4).
8. Festið innrennslissettið við aðgangsnálina (sjá mynd 1).
 - Setjið búnaðinn upp í samræmi við hefðbundið verklag á stofnuninni.
9. Setjið sprautuna sem inniheldur Brineura í sprautudæluna og stillið dæluna til að gefa innrennslishraða sem nemur 2,5 ml á klst.
 - Stillið dæluviðvörunarhljóðið þannig að það heyrir við næmustu stillingarmörk fyrir þrýsting, rennslishraða og rúmmál. Sjá nánari upplýsingar í notendahandbók dæluframleiðandans.
 - **Má ekki gefa með hleðsluskammti eða handvirk.**
10. Byrjið Brineura innrennslið með 2,5 ml á klst.
11. Skoðið innrennsliskerfið reglulega meðan á innrennslinu stendur í leit að merkjum um leka eða misheppnað rennsli.
12. Gangið úr skugga um að „Brineura“ sprautan í sprautudælunni sé tóm þegar innrennslinu er lokið. Takið tómu sprautuna af og fjarlægið hana af dælunni og aftengið frá leiðslunni. Fargið tómu sprautunni í samræmi við gildandi reglur.



Mynd 1: Uppsetning innrennslissetts

Innrennsli skollausnar í heilahólf

Gefið skollausnina sem fylgir **eftir** að Brineura innrennslinu er lokið.

1. Festið sprautuna sem inniheldur útreiknað rúmmál skollausnar við innrennslisbúnaðinn (sjá kafla 6.6).
2. Setjið sprautuna sem inniheldur skollausnina í sprautudæluna og stillið dæluna til að gefa innrennslishraða sem nemur 2,5 ml á klst.
 - Stillið dæluviðvörðunarljóðið þannig að það heyrir við næmstu stillingarmörk fyrir þrýsting, rennslishraða og rúmmál. Sjá nánari upplýsingar í notendahandbók dæluframleiðandans.
 - **Má ekki gefa með hleðsluskammti eða handvirk.**
3. Byrjið innrennsli skollausnarinnar með 2,5 ml á klst.
4. Skoðið innrennslisbúnaðinn reglulega meðan á innrennslinu stendur í leit að merkjum um leka eða misheppnað rennsli.
5. Gangið úr skugga um að „skollausnar“ sprautan í sprautudælunni sé tóm þegar innrennslinu er lokið. Takið tömu sprautuna af og fjarlægið hana af dælunni og aftengið frá innrennslisleiðslunni.
6. Fjarlægið aðgangsnálina. Beitið vægum þrýstingi og setjið umbúðir á innrennslisstaðinn í samræmi við hefðbundið verklag á stofnuninni.
7. Fargið innrennslisbúnaði, nálum, ónotuðum lausnum og öðrum lyfjaleifum í samræmi við gildandi reglur.

Fyrir leiðbeiningar um undirbúning Brineura og skollausnar fyrir lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Lífshættulegt bráðafnæmi fyrir virka efninu eða einhverjum hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1, ef frekari ögrun ber ekki árangur (sjá kafla 4.4).

CLN2 sjúklingar með heilahólfs-skinuveitu.

Ekki má gefa Brineura svo lengi sem fyrir hendi eru merki um bráðan leka í búnaði fyrir aðgang í heilahólf, bilun í búnaði eða um sýkingu í búnaðinum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Fylgikvillar tengdir búnaði

Gefa verður Brineura með smitgátartækni til að draga úr sýkingarhættu. Í klínískum rannsóknum hafa komið fram tilvik um sýkingar í búnaði fyrir aðgang að heilahólfum. Í þessum tilvikum voru gefin sýklalyf, skipt var um búnaðinn fyrir aðgang að heilahólfum og meðferð með Brineura var haldið áfram.

Heilbrigðisstarfsmenn eiga að skoða hvort hársvörður er heill til að tryggja að ekkert sé að búnaðinum fyrir aðgang að heilahólfum áður en hvert innrennsli er gefið. Skoða verður innrennslisstaðinn og að búnaðurinn sé opinn til að ganga úr skugga um að ekki sé leki og/eða bilun í búnaðinum fyrir aðgang að heilahólfum áður en Brineura innrennsli er gefið (sjá kafla 4.2 og 4.3). Samráð við heilaskurðlækni getur verið nauðsynlegt til að staðfesta að búnaðurinn sé heill. Stöðva skal meðferð með Brineura ef bilun er í búnaði og það getur þurft að skipta um búnaðinn fyrir aðgang áður en innrennsli er gefið aftur.

Ef fram koma fylgikvillar tengdir búnaði fyrir aðgang að heilahólfum er vísað í merkingar framleiðanda fyrir frekari leiðbeiningar.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa tilhneigingu til að fá fylgikvilla við lyfjagjöf í heilahólf, þar með talið sjúklingum með teppuvatnshöfuð.

Klínískt eftirlit og eftirlit á rannsóknarstofu

Hafa skal eftirlit á heilbrigðisstofnun með lífsmerkjum áður en innrennslið hefst, reglulega meðan á innrennsli stendur og eftir að innrennsli er lokið. Þegar innrennslinu er lokið skal meta klínískt ástand sjúklings og það getur þurft eftirlit í lengri tíma ef það er klínískt ráðlagt, einkum hjá sjúklingum yngri en 3 ára.

Hafa skal síritun hjartalínurits meðan á innrennslinu stendur hjá sjúklingum með sögu um hægslátt, leiðnitruflun eða með sjúkdóm í hjarta, þar sem sumir sjúklingar með CLN2 sjúkdóm geta fengið leiðnitruflun eða hjartasjúkdóm. Hjá sjúklingum með eðlilegt hjarta skal reglulegt mat á hjartalínuriti með 12-snertum fara fram á 6 mánaða fresti.

Senda skal reglulega sýni af heila- og mænuvökva í leit að sýkingum í búnaði sem sjást ekki klínískt (sjá kafla 4.2).

Börn

Í klínískum rannsóknum voru engir sjúklingar með langt framgenginn sjúkdóm í upphafi meðferðar og engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum < 2 ára. Sjúklingar með langt framgenginn CLN2 sjúkdóm og nýburar geta verið með skertan blóð-heila þröskuld. Áhrif mögulega aukinnar útsetningar fyrir lyfinu í jöðrum eru óþekkt.

Bráðaofnæmi

Ekki hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmi við notkun Brineura í klínískum rannsóknum, hins vegar er ekki hægt að útiloka hættuna á bráðaofnæmi. Heilbrigðisstarfsmenn eiga að vera meðvitaðir um möguleg einkenni bráðaofnæmis eins og: útbreidd útbrot, ofsakláði eða andlitsroði, bólga í vörum, tungu og/eða úfi, mæði, berkjukrampi, soghljóð, súrefnisskortur, vöðvaslaki, yfirlið eða lausheldni. Sem varúðarráðstöfun skal viðeigandi læknisfræðilegur stuðningur vera til staðar þegar Brineura er gefið. Ef fram kemur bráðaofnæmi skal gæta varúðar þegar lyfið er gefið aftur.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 44 mg af natríumi í hverju hettuglasi af Brineura og skollausn. Þetta þarf að hafa í huga hjá sjúklingum á natríumsnauðu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Cerliponase alfa er raðbrigða prótein úr mönnum og altæk útsetning er takmörkuð við lyfjagjöf í heilahólf. Því er ekki líklegt að milliverkun verði milli cerliponase alfa og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cýtokrómi P450 ensíma.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Brineura hjá konum á meðgöngu. Ekki hafa farið fram dýrarrannsóknir með Brineura. Ekki er vitað hvort Brineura hafi skaðleg áhrif á fóstur þegar það er gefið á meðgöngu eða hvort það hafi áhrif á frjósemi. Brineura skal aðeins gefa konum á meðgöngu ef klárlega nauðsynlegt.

Brjóstagjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um cerliponase alfa í brjóstamjólk, áhrif cerliponase alfa á brjóstmylking eða áhrif cerliponase alfa á mjólkurmyndun. Stöðva á brjóstagjöf meðan á meðferð með Brineura stendur.

Frjósemi

Engar rannsóknir á frjósemi með cerliponase alfa hafa farið fram hjá dýrum eða mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Brineura á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Aukaverkanir sem lýst er í þessum kafla voru metnar hjá 24 sjúklingum með CLN2 sjúkdóm sem fengu minnst einn skammt af Brineura í klínískum rannsóknum í allt að 141 viku. Algengustu (>20%) aukaverkanirnar sem fram komu í klínískum rannsóknum með Brineura eru meðal annars sótthiti, lágt prótein í heila- og mænuvökva, óeðlilegt hjartalínurit, uppköst, sýkingar í efri öndunarvegi og ofnæmi. Enginn sjúklingur þurfti að hætta meðferð vegna aukaverkana.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem fram komu eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni samkvæmt eftirfarandi MedDRA tíðniflokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Tíðni aukaverkana með Brineura

MedDRA líffæraflokkur	MedDRA heiti	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri öndunarferum Tárubólga Sýking tengd búnaði ^a	Mjög algengar Algengar Algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Mjög algengar
Geðræn vandamál	Skapstyggð	Mjög algengar
Hjarta	Hægsláttur	Algengar
Taugakerfi	Krampar ^b Höfuðverkur Frumnafjölgun í heila-og mænu- vökva Dropped head heilkenni	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar
Meltingarfæri	Uppköst Kviðverkur Blöðrumyndun í slímhúð í munni Blöðrumyndun á tungu Meltingartruflanir	Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar
Húð og undirhúð	Útbrot Ofsakláði	Algengar Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti ^c Taugaveiklun Verkur	Mjög algengar Algengar Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað prótein í heila- og mænuvökva Óeðlilegt hjartalínurit Lækkað prótein í heila- og mænuvökva	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar
Vandamál tengd búnaði	Vandamál í búnaði: Leki í búnaði Lokun í búnaði ^d Búnaður færir úr stað ^e Vandamál með nál ^f	Algengar Algengar Tíðni ekki þekkt Mjög algengar

^a Propionibacterium acnes, staphylococcus epidermis

^b Fallflog, rykkjakrampi, byltur (drop attacks), flogaveiki, almenn krampaflog, vöðvakippaflog, hlutaflog, petit mal, flog, flogaþyrping og flogafár

^c Sótthiti nær meðal annars til heitanna „sótthiti“ og „hækkaður líkamshiti“

^d Stíflað flæði í hollegg

^e Ekki kom fyrir að búnaður færir úr stað í klínískum rannsóknum

^f Innrennslisnál losnar úr

Lýsing á völdum aukaverkunum

Krampar

Krampar eru algeng einkenni CLN2 sjúkdóms og gert er ráð fyrir að þeir komi fram hjá þessu þýði. Á heildina litið fengu 23 (96%) sjúklingar sem fengu cerliponase alfa aukaverkun í samræmi við stöðluð MedDRA orðasöfn um krampa (Convulsions Standardized MedDRA Query). Algengustu tilvik krampa sem voru tilkynnt voru meðal annars flog, flogaveiki og almenn krampaflog. Samtals var tíðni krampatilvika sem tengdust í tíma gjöf cerliponase alfa 17% og voru væg til miðlungi alvarleg, á alvarleikastigi 1 til 2. Á heildina litið voru 6% allra krampatilvika talin tengjast cerliponase alfa og voru á bilinu væg til alvarleg, á CTCAE stigi 1-4. Krampar leystust með hefðbundinni krampastillandi meðferð og ollu því ekki að hætta þurfti meðferð með Brineura.

Ofnæmi

Tilkynnt var um ofnæmisviðbrögð hjá 14 af 24 sjúklingum (58%) sem fengu meðferð með Brineura. Alvarleg (Almennar skilgreiningar á aukaverkunum (CTCAE) stig 3) ofnæmisviðbrögð komu fram hjá þremur sjúklingum og enginn sjúklingur hætti meðferð. Algengustu einkennin voru meðal annars sótthiti með uppköstum, frumnaðfölgun eða skapstyggið, sem eru ekki í samræmi við hefðbundið ónæmistengt ofnæmi. Þessar aukaverkanir komu fram meðan á meðferð stóð eða innan 24 klst. eftir að innrennsli Brineura var lokið og höfðu ekki áhrif á meðferðina. Einkennin leystust með tímanum eða við gjöf hitastillandi lyfja, andhistamínlyfja og/eða sykurbarastera.

Ónæmingargeta

Mótefni gegn lyfinu (ADA) fundust í bæði sermi og heila- og mænuvökva hjá 79% og 21%, í sömu röð, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cerliponase alfa í allt að 107 vikur. Lyfjasértæk hlutleysandi mótefni (NAb) sem geta hamlað upptöku cerliponase alfa í frumur fyrir tilstilli viðtaka fundust ekki í heila- og mænuvökva. Engin tengsl fundust milli ADA títra í heila- og mænuvökva eða sermi og tíðni eða alvarleika ofnæmis. Sjúklingar sem fengu miðlungi alvarleg ofnæmisviðbrögð voru prófaðir fyrir lyfjasértæk IgE ónæmisglóbúlín og reyndust vera neikvæðir. Engin fylgni fannst milli hærri ADA títra og minnkunar í mælingum á verkun. Það voru engin augljós áhrif ADA í sermi eða heila- og mænuvökva á plasma eða á lyfjahvörf í heila- og mænuvökva, í sömu röð.

Börn

Reynsla er fengin úr yfirstandandi rannsókn með tvo 2 ára sjúklinga sem fengu meðferð með 300 mg af Brineura aðra hverja viku (sjá kafla 5.1). Báðir sjúklingar hafa fengið 8 innrennsli og á heildina litið virðist öryggi Brineura hjá þessum yngri sjúklingum vera í samræmi við öryggisupplýsingar fengnar hjá eldri börnum. Sem stendur liggur engin reynsla fyrir af notkun Brineura hjá börnum yngri en 2 ára.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ensím, ATC-flokkur: A16AB17.

Verkunarháttur

Cerliponase alfa er raðbrigða form af þrípeptíðyl peptídasa-1 úr mönnum (rhTPP1). Cerliponase alfa er próteinsundrandi óvirkt forensím (*zymogen*) sem virkjast í leysikorni. Cerliponase alfa er tekið upp í markfrumum og fært yfir í leysikornin fyrir tilstilli katjón-óháðs mannósa-6-fosfat viðtaka (Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor) (CI-MPR, einnig kallaður M6P/IGF2 viðtaki). Sykrun cerliponase alfa leiðir til jafnarar upptöku í frumur og miðun leysikjarna til virkjunar.

Virkað próteinsundrandi ensímið (rhTPP1) klýfur þrípeptíðin frá N-amínóenda á markpróteininu án þess að vera sértækt gagnvart hvarfefnum svo vitað sé. Ófullnægjandi magn TPP1 veldur CLN2 sjúkdómnum sem leiðir til taugahrönnunar, missis taugafræðilegrar virkni og dauða á barnsaldri.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Brineura voru metin í opinni, klínískri rannsókn með stighækkandi skömmtum (190-201) og yfirstandandi langtíma framhaldsrannsókn (190-202) hjá sjúklingum með CLN2 sjúkdóm samanborið við ómeðhöndlaða sjúklinga með CLN2 sjúkdóm úr náttúrulegum sögulegum gagnagrunni (náttúrulegur sögulegur samanburðarhópur). Í þessum rannsóknum voru notaðar uppsafnaðar upplýsingar á sviði hreyfi- og málfærni úr klínískum sjúkdómssértækan einkunnakvarða (sjá töflu 3) til að meta framgang sjúkdómsins. Á hverju sviði voru einkunnirnar frá 3 (nokkurn veginn eðlilegt) til 0 (mikil skerðing), þannig að heildareinkunn gat að hámarki verið 6, þar sem hvert stig er tímamótaáfangi í missi hreyfi- og málfærni sem var búið að öðlast.

Tafla 3: CLN2 Klínískur einkunnakvarði

Svið	Stig	Einkunn
Hreyfifærni	3	Nokkurn veginn eðlilegur gangur. Engin áberandi hreyfiglöp, engin sjúkdómstengd föll.
	2	Sjálfstæður gangur, skilgreindur sem færni til að ganga 10 skref án stuðnings. Verður með áberandi óstöðugleika og getur fallið af og til.
	1	Þarf utanaðkomandi aðstoð við gang eða getur aðeins skriðið.
	0	Getur ekki lengur gengið eða skriðið.
Málfærni	3	Virðist hafa eðlilega málfærni. Skiljanlegt og nokkurn veginn í samræmi við aldur. Engin hnignun merkjanleg enn.
	2	Mál orðið sýnilega óeðlilegt: sum skiljanleg orð, getur myndað stuttar setningar til að tjá hugtök, beiðnir eða þarfir. Þessi einkunn merkir hnignun frá fyrra færnistigi (frá persónulegu hámarki sem barnið hefur náð).
	1	Varla skiljanlegt. Fá skiljanleg orð.
	0	Engin skiljanleg orð eða hljóð.

Samtals fengu 24 sjúklingar á aldrinum 3 til 8 ára meðferð með Brineura 300 mg aðra hverja viku. Í rannsókn 190-201, fengu 23 sjúklingar meðferð í 48 vikur (1 sjúklingur hætti meðferð eftir viku 1 vegna þess að hann gat ekki haldið áfram samkvæmt aðferðum rannsóknarinnar). Meðaltal CLN2 einkunna við grunnildi var 3,5 (staðalfrávik (SD) 1,20) á bilinu frá 1 til 6; engir sjúklingar með langt kominn framgang sjúkdóms voru rannsakaðir (þátttökuskilyrði: vægur til miðlungi mikill framgangur CLN2 sjúkdóms). Allir 23 sjúklingarnir luku rannsókn 190-201 og héldu áfram í framhaldsrannsókninni 190-202 með 300 mg af Brineura aðra hverja viku í að hámarki 124 vikur.

Niðurstöður úr rannsóknum 190-201 og 190-202 voru bornar saman við náttúrulegan sögulegan samanburðarhóp sem í voru sjúklingar sem uppfylltu þátttökuskilyrði fyrir rannsóknir 190-201 og 190-202. Niðurstöður úr náttúrulega sögulega samanburðarhópnum sýna að CLN2 sjúkdómurinn er taugahrörnunarjúkdómur sem þróast hratt með fyrirsjáanlegri hnignun í hreyfi- og málfærni þar sem áætlaður meðalhraði hnignunar mælt með CLN2 einkunn er 2 punktar á hverjum 48 vikum.

Áhrif meðferðar hjá sjúklingum sem fengu Brineura voru metin með klínískum CLN2 einkunnakvarða og niðurstöðurnar voru bornar saman við spána um hnignun um 2 punkta á hverjar 48 vikur hjá náttúrulega sögulega samanburðarhópnum. Í rannsókn 190-201 voru 20 af 23 (87%) sjúklingum sem fengu Brineura í 48 vikur ekki með óafturkræfa 2 punkta hnignun hjá ómeðhöndluðum sjúklingum ($p=0,0002$, tvíkostapróf sem gerir ráð fyrir $p_0=0,50$). Samtals 15 sjúklingar af 23 (65%) voru ekki með hnignun í CLN2 einkunn á heildina litið, óháð einkunn við grunnildi, og hjá 2 af þessum 15 sjúklingum hækkaði einkunnin um einn punkt á meðferðartímanum. Fimm sjúklingar voru með eins punkts lækkun og 3 sjúklingar voru með 2 punkta lækkun.

Í rannsókn 190-201 var meðalhnignunarhraði hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 300 mg af Brineura aðra hverja viku 0,40 punktar á hverjar 48 vikur. Þegar þær eru bornar saman við væntanlegan hnignunarhraða byggt á náttúrulegri sögu, eru rannsóknarniðurstöðurnar tölfræðilega marktækar ($p < 0,0001$) (sjá töflu 4). Meðferðaráhrifin sem sáust voru talin hafa klíníska þýðingu í ljósi náttúrulegrar sögu CLN2 sjúkdómsins án meðferðar.

Tafla 4: 0 til 6 punkta klínískur einkunnakvarði fyrir hreyfi- og málfærni með CLN2: Hnignunarhraði á 48 vikna tímabili (Þýði sem áætlað var að veita meðferð (ITT))

Hnignunarhraði (punktar/48 vikur) ^a	Í heild (n = 23)	p-gildi ^b
Meðaltal (SD)	0,40 (0,809) ^c	<0,0001
Miðgildi	0,00	
Lág., há.	-0,88; 2,02	
95% CI mörk	0,05; 0,75	

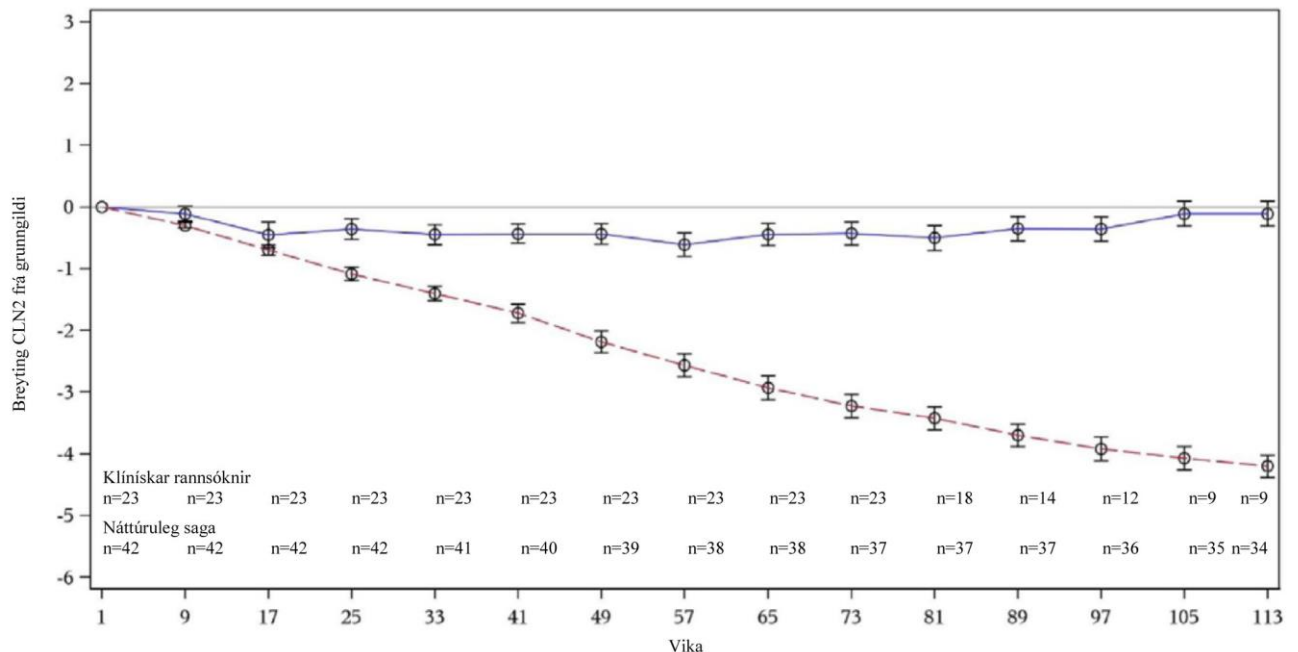
^a Hnignunarhraði sjúklings á 48 vikum: (grunnildi CLN2 einkunnar - síðasta CLN2 einkunn) / (tími liðinn í 48 vikna einingum)

^b p-gildi byggt á 1-prufu T-prófi þar sem hnignunarhraði er borinn saman við gildið 2

^c Jákvætt mat er vísbending um klíníska hnignun; neikvætt mat er vísbending um klíníska framför

Í yfirstandandi rannsókn 190-202 (þann 3. júní 2016) heldur hnignunarhraði sjúklinga sem fá meðferð með Brineura samanborið við náttúrulega sögulegan samanburðarhópinn (N=42 sjúklingar) áfram að sýna endingu meðferðaráhrifanna (sjá mynd 2).

**Mynd 2: Meðalbreyting CLN2 einkunna frá grunngildi
(náttúrulegur sögulegur samanburðarhópur samanborið við sjúklinga sem fá meðferð
með Brineura, 300 mg aðra hverja viku)**



Lóðrétt strik eru staðalskekkja meðaltals
Heil lína: klínískar rannsóknir 190-201 og 190-202
Brotin lína: náttúrulegur sögulegur samanburðarhópur 190-901

Einkunnir hvað varðar sjón og flog, þegar þær voru lagðar saman við CLN2 einkunn (á sviði mál- og hreyfifærni) héldust stöðugar. Mæling rúmmáls með segulómun sýnir minnkað tap.

Börn

Mikilvægt er að hefja meðferð barna þegar þau eru eins ung og mögulegt er, þrátt fyrir að sjúklingar yngri en 3 ára hafi ekki tekið þátt í lykilrannsókninni.

Rannsókn 190-203 er yfirstandandi opin klínísk rannsókn til að meta öryggi og verkun hjá sjúklingum frá fæðingu til 18 ára aldurs. Skammtar voru byggðir á greiningu á mismun á gildum heilamassa hjá börnum yngri en 3 ára. Til þessa virðast niðurstöður öryggis hjá yngri sjúklingum í samræmi við öryggisupplýsingar sem fram komu hjá eldri börnum. Sem stendur liggur engin klínísk reynsla með Brineura fyrir hjá börnum yngri en 2 ára (sjá kafla 4.8).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Brineura hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við CLN2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf cerliponase alfa voru metin hjá sjúklingum með CLN2 sjúkdóm sem fengu 300 mg innrennsli í heilahólf á u.þ.b. 4,5 klst. einu sinni aðra hverja viku.

Allar lyfjahvarfabreytur voru svipaðar eftir fyrsta innrennsli á degi 1 og eftir innrennsli í viku 5 og viku 13, en það bendir til þess að ekki sé nein augljós uppsöfnun eða tímaháð lyfjahvörf cerliponase alfa í heila- og mænuvökva eða plasma þegar það er gefið í 300 mg skammti einu sinni aðra hverja viku. Lyfjahvarfabreytur í heila- og mænuvökva voru metnar hjá 17 sjúklingum og eru teknar saman í töflu 5 hér fyrir neðan. Lyfjahvörf cerliponase alfa í plasma voru metin hjá 13 sjúklingum og fram kom 12,0 klst. miðgildi T_{max} (frá upphafi innrennslis), 1,39 µg/ml meðaltal C_{max} og 24,1 µg-klst./ml meðaltal AUC_{0-t} . Það voru engin augljós áhrif ADA í sermi eða heila- og mænuvökva á plasma eða á lyfjahvörf í heila- og mænuvökva, í sömu röð.

Tafla 5: Lyfjahvörf eftir fyrsta innrennsli í heilahólf (á u.þ.b. 4 klst. tímabili) með 300 mg af cerliponase alfa í heila- og mænuvökva

Breyta	Heila- og mænuvökvi (N=17) Meðaltal (SD)
T_{max}^* , klst.	4,50 [4,25; 5,75]
C_{max} , µg/ml	1490 (942)
AUC_{0-t} , µg-klst./ml	9510 (4130)
V_z , ml	435 (412)
CL, ml/klst.	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, klst.	7,35 (2,90)

* T_{max} tjáð sem tími frá upphafi ~4 klst. innrennslis og sett fram sem miðgildi [lág., háam.], og fram kom við fyrstu sýnatöku að loknu innrennsli

Dreifing

Áætlað dreifingarrúmmál cerliponase alfa eftir 300 mg innrennsli í heilahólf ($V_z = 435$ ml) er meira en dæmigert rúmmál heila- og mænuvökva (100 ml), sem bendir til dreifingar í vefi fyrir utan heila- og mænuvökva. Hátt hlutfall heila- og mænuvökva miðað við plasma í C_{max} og AUC_{0-t} (u.þ.b. 1000 og 400, í sömu röð) bendir til þess að meirihluti þess cerliponase alfa sem er gefið verði eftir í miðtaugakerfinu. Ekki er gert ráð fyrir því að gjöf cerliponase alfa leiði til meðferðarstyrks í auga vegna takmarkaðs aðgangs frá heila- og mænuvökva í viðkomandi frumur í sjónhimnu og vegna sjónhimnu-blóð þröskuldans.

Brotthvarf

Cerliponase alfa er prótein og gert er ráð fyrir því að það umbroti með vatnsrofi peptíðs. Þar af leiðandi er ekki gert ráð fyrir því að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf cerliponase alfa.

Útskilnaður

Brotthvarf cerliponase alfa um nýru er talið óverulegt úthreinsunarferli.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Takmarkaðar forklínískar upplýsingar fyrir cerliponase alfa komu úr rannsóknum á eiturverkun eftir staka skammta hjá öpum og rannsóknum eftir endurtekna skammta í líkani með greifingjahundum með dæmigerðan taugafrumna-fitufúskínkvilli (NCL) í bernsku af gerð 2. Þetta sjúkdómslíkan var aðallega notað til að rannsaka lyfhrifa- og lyfjahvarfafræðilega eiginleika cerliponase alfa, en var einnig ætlað að meta eiturverkun efnisins. Hins vegar hafa niðurstöður úr þessum rannsóknum á greifingjahundum ekki áreiðanlegt forspárgildi um öryggi hjá mönnum vegna þess að skammtar cerliponase alfa innrennslis voru ekki þeir sömu og mjög breytilegir, jafnvel innan sömu rannsóknar, vegna erfiðleika tengdum ígræddu holleggjakerfi og áberandi ofnæmisviðbrögðum. Auk þess voru mjög fá dýr í þessum rannsóknum, sem prófuðu aðallega hópa sem fengu stakan skammt og voru ekki með viðunandi samanburð. Því er forklínísk þróun ófullkomin að því er varðar klínískt öryggi cerliponase alfa. Engar rannsóknir hafa farið fram á eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Brineura og skollausn

Natríumfosfat tvíbasa heptahýdrat

Natríumtvíhýdrógen fosfateinhýdrat

Natríumklóríð

Kalíumklóríð

Magnesiumklóríð hexahýdrat

Kalsíumklóríð tvíhýdrat

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

2 ár

Þiðnað Brineura og skollausn skal nota tafarlaust. Lyfið skal aðeins draga út úr óopnuðum hettuglössum rétt fyrir notkun. Ef tafarlaus notkun er ekki möguleg, skal geyma óopnuð hettuglös með Brineura eða skollausn við 2-8°C og nota þau innan 24 klst.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 12 klst. við stofuhita (19-25°C). Með tilliti til örverufræði ætti að nota opnuð hettuglös eða lyf í sprautum strax. Ef það er ekki notað strax, eru geymslupól á meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið upprétt í frysti (-25°C til -15°C).

Flytjið og dreifið frosið (-85°C til -15°C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas (gler af gerð I) með tappa (bútýlgúmmí), flettiloki (pólýprópýlen) og krumpuloki (ál). Brineura er með grænu flettiloki og skollausnin er með gulu flettiloki.

Pakkningastærð með þremur hettuglögum: tvö 10 ml hettuglös, hvert inniheldur 150 mg af cerliponase alfa í 5 ml af lausn og eitt 10 ml hettuglas sem inniheldur 5 ml af skollaun.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Gefa skal Brineura með innrennslisbúnaði sem sýnt hefur verið fram á að samræmist efna- og eðlisfræðilega gjöf Brineura og skollaunar. Nota skal búnað fyrir aðgang að heilahólfum sem er með CE merkingu og einnota búnað sem talinn er upp hér fyrir neðan eða sambærilegan til að gefa Brineura.

Meðal búnaðar fyrir aðgang að heilahólfum sem sýnt hefur verið fram á að samræmist Brineura og skollaun og notaður hefur verið í klínískum rannsóknum með Brineura má nefna Codman HOLTER RICKHAM og HOLTER SALMON-RICKHAM lyfjabrunnar, Codman holleggur í heilahólf og Medtronic brunnur fyrir heila- og mænuvökva úr hólfum (með hollegg).

Brineura samræmist einnota innrennslisbúnaði úr PVC, PVC (ekki-DEHP) pólýetýleni, pólýetersúlfóni (PES), pólýprópýleni (PP) og PTFE. Eftirfarandi CE merktur einnota innrennslisbúnaður var notaður í klínískum rannsóknum með Brineura.

- Sprauta: Braun og BD Luer-Lok
- Framlengingarsett: Fresenius Injectomat® leiðsla, Alaris CC framlengingarsett, Vygon Lectro-Cath framlengingarleiðsla
- Framlengingarsett með 0,2 míkróna síu: Impromediform GmbH
- Aðgangsnál: Deltec GRIPPER nálar

Undirbúningur fyrir gjöf Brineura og skollaunar

Eftirfarandi hluti (fylgja ekki) þarf til að gefa Brineura og skollaun rétt (sjá mynd 1 í kafla 4.2). Allur innrennslisbúnaðurinn verður að vera smitsæfður. Brineura og skollaun eru unnin og geymd frosin (sjá kafla 6.4).

- Stillanleg sprautudæla með viðeigandi skömmtunarbili, nákvæmum lyfjagjafahraða og viðvörðunum vegna rangrar gjafar eða lokunar. Það verður að vera hægt að stilla dæluna þannig að hún gefi lyfið með stöðugum hraða sem nemur 2,5 ml/klst.
- Tvær einnota sprautur sem samræmast dælubúnaðinum. Mælt er með 10 til 20 ml rúmmáli sprautu.
- Tvær einnota sprautunálar (21 G, 25,4 mm).
- Eitt einnota innrennslissett. Framlengingarleiðsla getur verið nauðsynleg. Mælt er með 150 til 206 cm lengd (ekki meira en 400 cm) og 0,1 cm innra þvermáli.
- Nauðsynlegt er að hafa 0,2 µm síu inni í leiðslunni. Sían í leiðslunni getur verið hluti af innrennslisettinu. Sían í leiðslunni skal vera eins nálægt aðgangsnálinni og hægt er með góðu móti.
- Bogin aðgangsnál af stærð 22 eða minni og 16 mm að lengd er ráðlögð. Sjá ráðleggingar framleiðanda aðgangsbúnaðar í heilahólf um aðgangsnál.
- Ein tóm smitsæfð einnota sprauta (til að taka heila- og mænuvökva til að athuga opnun).

Þíða skal Brineura og skollaun

Þíðið hettuglösin með Brineura og skollaun við stofuhita í u.þ.b. 60 mínútur. **Ekki má** þíða eða hita hettuglösin með neinum öðrum hætti. **Ekki má** hrista hettuglösin. Þétting verður á meðan þíðnun stendur yfir. Mælt er með því að þíða hettuglösin fyrir utan öskjuna.

Brineura og skollaun verða að vera alveg þíðnuð og notuð án tafar (sjá kafla 6.3).

Ekki má frysta hettuglösin aftur eða frysta sprautur sem innihalda Brineura eða skollaun.

Skóða skal þiðnuð hettuglös með Brineura og skollausn

Skoðið hettuglösin til að ganga úr skugga um að þau séu alveg þiðnuð. Brineura og skollausn skulu vera tær til lítilla ópallýsandi og litlaus til fölgul. Brineura hettuglös geta stundum innihaldið hálf gagnsæjar trefjar eða ógegnisæjar agnir. Þessar agnir eru eðlilegar og eru cerliponase alfa. Þessar agnir eru fjarlægðar með 0,2 µm síunni í leiðslunni án þess að hafa veruleg áhrif á hreinleika eða styrk Brineura.

Skollausnin getur innihaldið agnir sem leysast upp þegar hettuglasið hefur þiðnað alveg.

Ekki má nota lausnirnar ef litabreytingar eru í þeim eða ef til staðar eru aðskotasmáagnir í þeim.

Brineura dregið í sprautu

Merkið eina ónotaða smitsæfða sprautu með „Brineura“ og festið á hana sprautunál. Fjarlægið grænu flettilokin af báðum Brineura hettuglösunum. Notið smitsæfða aðferð til að draga rúmmál Brineura lausnar fyrir hvern skammt (sjá töflu 1 í kafla 4.2) upp í smitsæfðu sprautuna sem er merkt „Brineura“. Ekki má þynna Brineura. Ekki má blanda Brineura saman við önnur lyf. Farga skal nálinni og tómunum hettuglösnum í samræmi við gildandi reglur.

Skollausn dregin upp í sprautu

Ákvarðið rúmmál skollausnar sem þarf til að tryggja að allt Brineura sé gefið í heilahólf. Reiknið rúmmál skollausnar með því að leggja saman undirbúningsrúmmál alls innrennslisbúnaðarins, þar með talið aðgangsbúnaðarins í heilahólf.

Merkið eina ónotaða smitsæfða sprautu með „skollausn“ og festið á hana sprautunál. Fjarlægið gula flettilokið af hettuglasinu með skollausninni. Notið smitsæfða aðferð til að draga viðeigandi magn af skollausn úr hettuglasinu upp í nýju smitsæfðu sprautuna merkt „skollausn“. Farga skal nálinni og hettuglasinu með leifum af lausninni í samræmi við gildandi reglur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1192/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
ÍRLAND

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
 - Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu BRINEURA í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafinn að komast að samkomulagi við lögbært yfirvald hvað varðar innihald og framsetningu fræðsluefnisins, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem BRINEURA er markaðssett fái allir heilbrigðisstarfsmenn, sem búið er við að meðhöndli/gefi lyfið, afhenta fræðsluefni (þ.e. leiðbeiningar um skömmun og lyfjagjöf) sem miðar að því að koma í veg fyrir og/eða lágmarka mikilvæga tilgreinda hættu á vandamálum sem tengjast búnaði (sýkingu/stíflu/tilfærslu) og hefur að geyma upplýsingar um:

- Hvernig geyma á BRINEURA;
- Vandamál tengd búnaði (þ.e. sýkingar, leka og/eða bilun búnaðarins; óskert ástand búnaðarins skal staðfest af taugaskurðlækni);
- Hvernig undirbúa á BRINEURA og skollaussnina;
- Nákvæma lýsingu skref fyrir skref á innrennsli BRINEURA í heilahólf og gjöf skollaussnarinnar (sem gefin er eftir að BRINEURA innrennslinu er lokið)
- Hvernig fylgjast á með sjúklingum sem fá BRINEURA.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNDANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Rannsókn 190-501. Til að meta langtímaöryggi cerliponase alfa, þar á meðal alvarleg ofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmi, skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr rannsókn sem byggð er á fullnægjandi gögnum úr skrá yfir sjúklinga með taugafrumna-fitufúskinkvilla (CLN2).	Leggja skal fram árlegar skýrslur sem hluta af árlega endurmatinu
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Rannsókn 190-203. Til að meta nánar árangur meðferðarinnar í að seinka klínískum framgangi CLN2 hvað varðar mál- og hreyfifærni og til að meta nánar öryggi og þolanleika cerliponase alfa mun markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður rannsóknar 190-203, þar á meðal um a.m.k. 5 sjúklinga undir 2 ára aldri.	Júlí 2020

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Brineura 150 mg innrennslislyf, lausn.
cerliponase alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas af Brineura inniheldur 150 mg af cerliponase alfa í 5 ml af lausn (30 mg/ml)

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni í Brineura og skollausn:
Natríumfosfat tvíbasa heptahýdrat;
Natríumtvíhýdrógen fosfateinhýdrat;
Natríumklóríð;
Kalíumklóríð;
Magnesíumklóríð hexahýdrat;
Kalsíumklóríð tvíhýdrat;
Vatn fyrir stungulyf;

Frekari upplýsingar er að finna á fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn
Tvö hettuglös með Brineura
Eitt hettuglas með skollausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einnota
Þíðið við stofuhita og notið tafarlaust.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í heilahólf

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Nota skal opin hettuglös eða lyf í sprautum strax. Geymsluþol á meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun eru á ábyrgð notanda.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið upprétt í frysti ($-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$).
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Flytjið og dreifið frosið (-85°C til -15°C).

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1192/001

13. LOTUNÚMER

LOT:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Brineura 150 mg innrennsliðslyf, lausn
cerliponase alfa
Til notkunar í heilahólf

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

150 mg/5 ml

6. ANNÆÐ

Þíðið fyrir notkun.
Gefa skal Brineura á undan skollausninni.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Skollausn fyrir Brineura
Til notkunar í heilahólf

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 ml

6. ANNÐ

Þíðið fyrir notkun.
Gefið skollausn á eftir gjöf Brineura.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Brineura 150 mg innrennslið, lausn cerliponase alfa

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir sem þú eða barnið þitt fáið.
- Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Brineura og við hverju það er notað
2. Áður en þér eða barninu þínu er gefið Brineura
3. Hvernig Brineura er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Brineura
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Brineura og við hverju það er notað

Brineura inniheldur virka efnið cerliponase alfa, sem tilheyrir flokki lyfja sem þekkt eru sem ensímuppþótarlyf. Það er notað við meðferð sjúklinga með taugafrumna-fitufúskínkvilla (neuronal ceroid lipofuscinosis) af gerð 2 (CLN2), einnig kallaður þrípeptídyl peptidasaskortur-1 (TPP1).

Fólk með CLN2 sjúkdóminn er ekki með ensím sem kallast TPP1 eða of lítið af því og það veldur uppsöfnun efna sem kölluð eru leysikornahleðsluefni. Hjá þeim sem eru með CLN2 sjúkdóminn safnast þessi efni upp í tilteknum líkamshlutum, aðallega í heila.

Hvernig Brineura virkar

Lyfið kemur í staðinn fyrir ensímið sem vantar, TPP1, en það lágmarkar uppsöfnun leysikornahleðsluefna. Lyfið virkar þannig að það hægir á framgangi sjúkdómsins.

2. Áður en þér eða barninu þínu er gefið Brineura

Þú mátt ekki fá Brineura:

- ef þú eða barnið þitt hafið fengið lífshættuleg ofnæmisviðbrögð við cerliponase alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) og viðbrögðin koma fram aftur þegar cerliponase alfa er gefið aftur,
- ef þú eða barnið þitt eruð með ígræddan búnað fyrir fráveitu umframvökva úr heila,
- ef þú eða barnið þitt eruð nú með merki um sýkingu í búnaðinum eða vandamál tengd búnaðinum. Læknirinn getur ákveðið að halda meðferðinni áfram þegar sýkingin í búnaðinum er farin.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en þér eða barninu þínu er gefið Brineura

- Þú eða barnið þitt getið lent í erfiðleikum vegna ígrædda búnaðarins sem notaður er við meðferð með Brineura (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“), meðal annars sýkingu eða bilun í búnaðinum. Meðferð kann að vera stöðvuð ef skipta þarf um búnaðinn eða þar til sýkingin er farin. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um búnaðinn.

- Lífshættuleg ofnæmisviðbrögð geta mögulega komið fram með Brineura. Læknirinn mun fylgjast með þér eða barninu þínu með tilliti til einkenna um lífshættuleg ofnæmisviðbrögð, eins og ofsakláða, kláða eða andlitsroða, bólgu í vörum, tungu og eða hálsi, mæði, hæsi, bláma við fingurgóma eða varir, litla vöðvaspennu, yfirlið eða lausheldni.
- Læknirinn mun athuga hjá þér eða barninu þínu hjartsláttarhraða, blóðþrýsting, öndunartíðni og hitastig fyrir meðferð, meðan á henni stendur og eftir meðferðina. Læknirinn getur ákveðið að hafa frekara eftirlit ef þarf.
- Læknirinn mun athuga hvort fram hafi komið óeðlileg rafleiðni í hjarta (hjartalínurit) á 6 mánaða fresti. Ef þú eða barnið þitt eruð með sögu um hjartavandamál munu læknirinn eða hjúkrunarfræðingur hafa eftirlit með hjartastarfsemi meðan á hverju innrennslinu stendur.
- Verið getur að læknirinn sendi sýni af heilavökva til að athuga merki um sýkingu.
- Brineura hefur ekki verið gefið sjúklingum með langt kominn sjúkdóm í upphafi meðferðar eða hjá börnum yngri en 2 ára. Læknirinn mun ræða við þig hvort rétt sé að gefa þér eða barninu þínu meðferð með Brineura.

Notkun annarra lyfja samhliða Brineura

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en meðferð með lyfinu er hafin.

Þú ættir ekki að fá meðferð með Brineura á meðgöngu nema það sé klárlega nauðsynlegt. Ekki er þekkt hvort Brineura skilst út í brjóstamjól. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Brineura stendur. Ekki er þekkt hvort Brineura hefur áhrif á frjósemi í mönnum.

Akstur og notkun véla

Ekki er vitað hvort Brineura hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Leitið ráða hjá læknum.

Brineura inniheldur natríum:

Hvert hettuglas inniheldur 44 mg af natríumi. Þetta þarf að hafa í huga hjá sjúklingum á natríumsnauðu fæði.

3. Hvernig nota á Brineura

Þú eða barnið þitt þurfið að fara í skurðaðgerð vegna ígræðslu búnaðar fyrir lyfjagjöf með Brineura. Búnaðurinn gerir lyfinu kleift að ná til tiltekins hluta heilans.

Læknir sem hefur þekkingu á gjöf lyfja í heilahólf mun gefa lyfið (innrennsli í heilavökvann) á sjúkrahúsi eða heilbrigðisstofnun.

Brineura hefur ekki verið gefið sjúklingum yngri en 2 ára eða eldri en 8 ára (í upphafi klínísku rannsóknarinnar). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um fáeina 2 ára sjúklinga.

Ráðlagður skammtur Brineura byggir á aldri þínum eða barnsins og er gefinn einu sinni aðra hverja viku eins og hér segir:

- frá fæðingu til < 6 mánaða: 100 mg
- 6 mánaða til < 1 árs: 150 mg
- 1 árs til < 2 ára: 200 mg (fyrstu 4 skammtar), 300 mg (allir aðrir skammtar)
- ≥ 2 ára: 300 mg

Verið getur að læknirinn aðlagi skammtinn þinn eða barnsins þíns eða tímann sem lyfið er gefið ef innrennslið þolast ekki, fram koma ofnæmisviðbrögð eða ef möguleiki er á auknum þrýstingi í heila.

Lyfinu er dælt hægt í gegnum ígrædda búnaðinn. Þegar búíð er að gefa lyfið er gefið styttra innrennsli til að skola Brineura úr innrennslisbúnaðinum til þess að allur skammturinn sé gefinn í heilann. Lyfið og lausnin verða gefin á u.þ.b. 2 til 4 klst. og 30 mínútum, allt eftir skammti þínum eða barnsins. Verið getur að lækurinn minnki skammtinn eða innrennslisþráðann byggt á svörun þinni meðan á meðferðinni stendur.

Verið getur að lækurinn gefi þér lyf, svo sem hitalækkandi lyf til að draga úr hita eða andhistamínlyf við ofnæmisviðbrögðum fyrir hverja meðferð með Brineura til að draga úr aukaverkunum sem geta komið fram meðan á meðferðinni stendur eða stuttu eftir að henni er lokið.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Talaðu tafarlaust við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef þú finnur fyrir einhverju af eftirfarandi:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- hiti
- uppköst
- skapstyggi
- krampar (flog)
- viðbrögð meðan lyfið er gefið eða stuttu eftir það, eins og ofsakláði, kláði eða andlitsroði, bólga í vörum, tungu og eða hálsi, mæði, ræma, blámi við fingurgóma eða varir, lítil vöðvaspenna, yfirlið eða lausheldni.

Algengar aukaverkanir (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- bakteríusýking tengd búnaðinum
- hægari hjartsláttur
- búnaður virkar ekki rétt vegna stíflu sem finnst við undirbúning innrennslis

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- búnaður færir úr stað og virkar ekki rétt þegar inndæling er undirbúin

Lyfið getur valdið öðrum aukaverkunum:

Mjög algengar aukaverkanir:

- höfuðverkur
- hækkað eða lækkað prótein í heilavökva
- óeðlilegar niðurstöður á hjartalínuriti
- fjölgun frumna í mænuvökva sem finnst við eftirlit á rannsóknarstofu
- sýking í nefi eða hálsi (kvef)
- vandamál með nál (innrennslisnál losnar úr ígræddum búnaði)

Algengar aukaverkanir:

- verkur
- útbrot
- ofsakláði
- höfuðfall (þannig að hakan fellur niður á bringu)
- kviðverkur
- leki í búnaði
- blóðrur í munni eða á tungu
- þroti eða roði í augnloki og hvíta hluta augans
- taugaóstyrkur
- kvilli í maga eða þörmum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir sem þú eða barnið fáir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Brineura

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglösunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið upprétt í frysti (-25°C til -15°C). Flytjið og dreifið frosið (-85°C til -15°C). Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þiðnað Brineura og skollausn skal nota strax. Lyfið skal aðeins draga út úr óopnuðum hettuglösum rétt fyrir notkun. Ef ekki er hægt að nota það strax, skal geyma óopnuð hettuglös með Brineura eða skollausn við 2-8°C og nota innan 24 klst.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og lífeðlisfræðilegan stöðugleika í allt að 12 klst. við stofuhita (19-25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota opin hettuglös eða lyf í sprautum strax. Ef það er ekki notað strax, eru geymsluþol á meðan á notkun stendur og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur eru ábyrg fyrir geymslu Brineura. Þau bera einnig ábyrgð á því að farga ónotuðum leifum Brineura með viðeigandi hætti.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Brineura inniheldur

- Virka innihaldsefnið er cerliponase alfa. Hvert hettuglas af Brineura inniheldur 150 mg af cerliponase alfa í 5 ml af lausn. Hver ml af innrennslislyfi, lausn inniheldur 30 mg af cerliponase alfa.
- Önnur innihaldsefni Brineura og skollausnar eru: natríumfosfat tvíbasa heptahýdrat, natríumtvíhýdrógen fosfateinhýdrat, natríumklóríð, kalíumklóríð, magnesíumklóríð hexahýdrat, kalsíumklóríð tvíhýdrat og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Brineura inniheldur natríum“)

Lýsing á útliti Brineura og pakkningastærðir

Brineura og skollausnin eru innrennslislausnir. Lausnirnar eru tærar til lítilla ópallýsandi, litlausar til fölgular, Brineura lausnin sem getur stundum innihaldið þunnar hálfagnsæjar trefjar eða ógegnsæjar agnir.

Pakkningastærð: 3 hettuglös (tvö hettuglös með Brineura og eitt hettuglas með skollausn), hvert þeirra inniheldur 5 ml af lausn

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Viðauki IV

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um veitingu markaðsleyfis samkvæmt ferli um undantekningartilvik

Niðurstaða Lyfjastofnunar Evrópu um:

- **Markaðsleyfi samkvæmt ferli um undantekningartilvik**

Að undangengnu mati á umsókninni er það álit CHMP að áhættu-ávinningshlutfallið réttlæti að mælt sé með veitingu markaðsleyfis samkvæmt ferli um undantekningartilvik eins og nánar er útskýrt í opinberu evrópsku matsskýrslunni (European Public Assessment Report; EPAR).