

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Brineura 150 mg infuzinis tirpalas

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekviename Brineura flakone yra 150 mg cerliponazės alfa\* 5 ml tirpale.

Kiekviename ml infuzinio tirpalo yra 30 mg cerliponazės alfa.

\*Cerliponazė alfa gaminama žinduolio kiniškojo žiurkėno kiaušidžių ląstelėse.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Kiekviename flakone yra 44 mg natrio 5 ml tirpale.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis, bespalvis arba blyškiai gelsvas tirpalas, kuriame gali pasitaikyti plonų peršviečiamų skaidulų arba neskaidrių dalelių.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Brineura skirtas II tipo neuronų vaškinei (ceroidinei) lipofuscinozei (CLN2) gydyti – ligai, kuri kitaip dar žinoma kaip tripeptidilpeptidazės 1 (TPP1) trūkumas.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą Brineura galima pradėti tik prižiūrint apmokytam sveikatos priežiūros specialistui, žinančiam, kaip leisti vaistinį preparatą į smegenų skilvelius sveikatos priežiūros įstaigoje.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 300 mg cerliponazės alfa, leidžiamos į smegenų skilvelius kas antrą savaitę.

Jaunesniems nei 2 metų pacientams rekomenduojamos mažesnės dozės, žr. vartojimo vaikų populiacijai skyrių.

30–60 min. iki infuzijos pradžios rekomenduojama paskirti pacientui antihistamininių vaistinių preparatų kartu su karščiavimą mažinančiais vaistiniais preparatais arba be jų.

Tęsiant ilgalaikį gydymą, reikia nuolat kliniškai įvertinti ar konkrečiam pacientui nauda viršija galimą riziką.

#### *Dozės koregavimas*

Dozės mažinimo galimybė apsvarstytina tada, kai įtariama, kad pacientas netoleruos infuzijos. Galima 50 % sumažinti dozę ir (arba) sulėtinti infuzijos greitį.

Jei infuzija nutraukiama dėl padidėjusio jautrumo reakcijos, ją vėl prijungti reikia pasirenkant maždaug perpus mažesnę greitį nei tada, kai prasidėjo reakcija.

Infuziją reikia nutraukti ir (arba) sulėtinti pacientams, kuriems gydantis gydytojas įtaria intrakranijinio spaudimo padidėjimą, atsižvelgdamas į tokius simptomus kaip galvos skausmas, pykinimas, vėmimas arba psichinės būklės pablogėjimas. Šios atsargumo priemonės ypač svarbios, jei pacientai yra jaunesni kaip 3 metų.

#### *Vaikų populiacija*

Brineura saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 3 metų vaikams dar neištirti. 2 metų vaikams duomenų nepakanka, o jaunesniems kaip 2 metų vaikams klinikinių duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių). Siūlomas dozavimas jaunesniems kaip 2 metų vaikams apskaičiuotas pagal smegenų masę.

Klinikinių tyrimų metu Brineura buvo pradėti gydyti 2-8 metų vaikai. Vyresniems kaip 8 metų pacientams duomenų nepakanka. Gydytojas turi pasirinkti gydymą, įvertinęs naudos ir rizikos santykį atskiram pacientui.

Dozavimas parenkamas, atsižvelgiant į paciento amžių gydymo momentu ir atitinkamai koreguojamas (žr. 1 lentelę). Jaunesniems kaip 3 metų pacientams dozės rekomenduojamos, remiantis šiuo metu vykstančiame tyrime 190-203 taikomu dozavimu, žr. 5.1 skyrių.

**1 lentelė. Brineura dozė ir tūris**

<b>Amžiaus grupės</b>	<b>Visa kas antrą savaitę skiriama dozė (mg)</b>	<b>Brineura tirpalo tūris (ml)*</b>
Nuo gimimo iki < 6 mėnesių	100	3,3
Nuo 6 mėnesių iki < 1 metų	150	5
Nuo 1 metų iki < 2 metų	200 (pirmosios 4 dozės) 300 (paskesnės dozės)	6,7 (pirmosios 4 dozės) 10 (paskesnės dozės)
2 metų ir vyresni	300	10

#### Vartojimo metodas

Leisti į smegenų skilvelius.

#### *Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar leidžiant šį vaistinį preparatą*

Ruošimo ir leidimo metu reikia griežtai laikytis aseptikos reikalavimų.

Brineura ir praplovimo tirpalas turi būti leidžiami tik į smegenų skilvelius. Kiekvienas Brineura ir praplovimo tirpalo flakonas skirti naudoti tik vieną kartą.

Brineura leidžiama į cerebrospinalinį skystį (CSS), atliekant infuziją per chirurginiu būdu implantuotą rezervuarą ir kateterį (leidimo į smegenų skilvelius priegios įtaisą). Leidimo į smegenų skilvelius

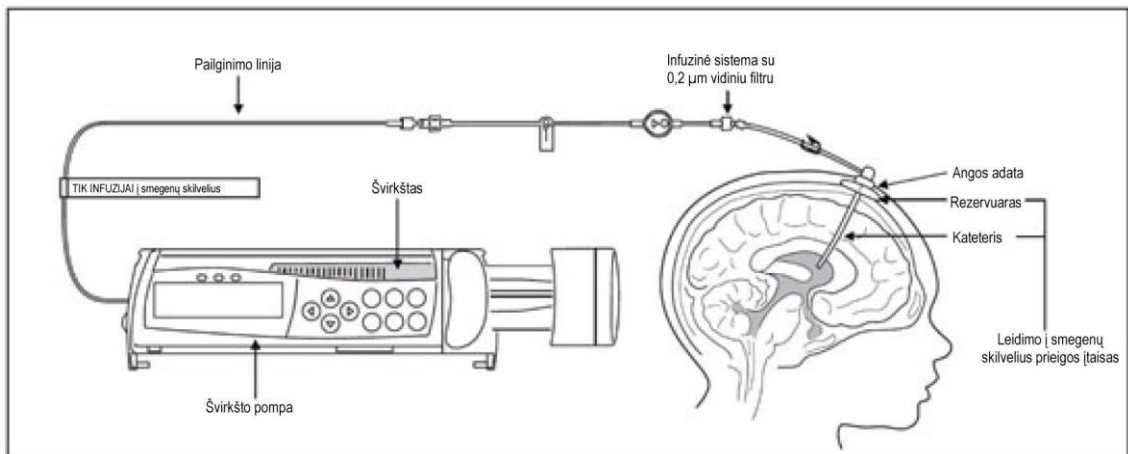
prieigos įtaisas turi būti implantuotas prieš atliekant pirmąją infuziją. Implantuotas leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisas turi būti tinkamas pasiekti smegenų skilvelius gydymo tikslu.

Atlikus Brineura infuziją, infuzinės sistemos dalims ir leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisui praplauti naudojamas apskaičiuotas praplovimo tirpalo kiekis, kad būtų suleistas visas Brineura kiekis ir būtų užtikrintas leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso praeinamumas (žr. 6.6 skyrių). Prieš naudojimą Brineura ir praplovimo tirpalo flakonus reikia atšildyti. Brineura ir praplovimo tirpalo infuzijos greitis yra 2,5 ml per valandą. Visa infuzijos atlikimo trukmė, įskaitant Brineura ir reikiamo praplovimo tirpalo kiekio suleidimą, yra maždaug nuo 2 iki 4,5 valandų, atsižvelgiant į paskirtą dozę ir tūrį.

### *Brineura leidimas į smegenų skilvelius*

Brineura suleiskite **prieš** praplovimo tirpalą.

1. Pažymėkite infuzinę sistemą „tik infuzijai į smegenų skilvelius“.
2. Švirkštą su Brineura prijunkite prie pailginimo vamzdelio, jei toks naudojamas, jei ne – švirkštą prijunkite prie infuzinės sistemos. Infuzinės sistemos viduje turi būti 0,2 µm filtras. Žr. 1 pav.
3. Infuzinės sistemos dalis upildykite Brineura tirpalu.
4. Apžiūrėkite galvos odą ir patikrinkite, ar nėra leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso pratekėjimo ar gedimo, taip pat galimų infekcijų (galvos odos patinimo, paraudimo, skysčio išsiliejimo ar neišsipūtusi galvos oda aplink leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisą ir virš jo). Neleiskite Brineura, jeigu yra ūminio leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso pratekėjimo ar gedimo požymių, arba su įtaisu susijusios infekcijos požymių (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
5. Paruoškite galvos odą leidimo į smegenų skilvelius infuzijai, laikydamiesi įstaigoje galiojančio priežiūros standarto aseptikos reikalavimų.
6. Angos adatą įstatykite į leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisą.
7. Prie angos adatos prijunkite atskirą tuščią sterilų švirkštą (ne didesnį kaip 3 ml). Ištraukite 0,5–1 ml CSS ir taip patikrinkite leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisą.
  - **Neleiskite CSS atgal į leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisą.** CSS mėginius paprastai reikia siųsti ištirti dėl infekcijos (žr. 4.4 skyrių).
8. Prijunkite infuzinę sistemą prie angos adatos (žr. 1 pav.).
  - Dalis pritvirtinkite, laikydamiesi įstaigoje galiojančio priežiūros standarto reikalavimų.
9. Švirkštą su Brineura įstatykite į švirkštinę pompą ir nustatykite 2,5 ml per valandą infuzijos greitį.
  - Nustatykite taip, kad pompos signalas skambėtų esant jautriausioms nuostatoms dėl spaudimo, greičio ir tūrio apribojimų. Išsamiau skaitykite švirkšto pompos gamintojo veikimo aprašyme.
  - **Neleiskite vaistinio preparato boliusu arba rankiniu būdu.**
10. Brineura infuziją pradėkite 2,5 ml per valandą greičiu.
11. Infuzinę sistemą infuzijos metu nuolat stebėkite, ar nėra pratekėjimo ar leidimo sutrikimų.
12. Pasibaigus infuzijai, patikrinkite, ar švirkštinėje pompoje esantis Brineura švirkštas yra tuščias. Atjunkite ir išimkite tuščią švirkštą iš pompos ir atjunkite vamzdelį. Tuščią švirkštą išmeskite, laikydamiesi vietinių reikalavimų.



**1 pav. Infuzinės sistemos paruošimas**

### *Praplovimo tirpalo infuzija į smegenų skilvelius*

Pateiktą praplovimo tirpalą suleiskite **po** Brineura infuzijos.

1. Prie infuzinės sistemos dalių prijunkite švirkštą su apskaičiuotu praplovimo tirpalo kiekiu (žr. 6.6 skyrių).
2. Švirkštą su praplovimo tirpalu įstatykite į švirkštinę pompą ir pompoje užprogramuokite 2,5 ml per valandą infuzijos greitį.
  - Užprogramuokite, kad pompos signalas suveiktų esant jautriausioms nuostatomis dėl spaudimo, greičio ir tūrio apribojimų. Išsamiau skaitykite švirkštinės pompos gamintojo veikimo aprašyme.
  - **Neleiskite vaistinio preparato boliusu arba rankiniu būdu.**
3. Praplovimo tirpalo infuziją pradėkite 2,5 ml per valandą greičiu.
4. Infuzinės sistemos dalis infuzijos metu nuolat stebėkite, ar nėra pratekėjimo ar leidimo sutrikimų.
5. Pasibaigus infuzijai, patikrinkite, ar švirkštinėje pompoje esantis „praplovimo tirpalo“ švirkštas yra tuščias. Atjunkite ir išimkite tuščią švirkštą iš pompos ir atjunkite infuzinę sistemą.
6. Ištraukite angos adatą. Švelniai prispauskite ir infuzijos vietą sutvarstykite, laikydamiesi įstaigoje galiojančio priežiūros standarto reikalavimų.
7. Išmeskite infuzijos detales, adatas, nepanaudotus tirpalus ir kitas atliekas, laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Brineura ir praplovimo skysčio ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, jeigu vartojimo atnaujinimas po pertraukos buvo nesėkmingas (žr. 4.4 skyrių).

CLN2 pacientai, turintys ventrikulo-peritoninę jungtį.

Brineura negalima skirti, jeigu yra ūminio leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso pratekėjimo ar gedimo požymių, arba su įtaisu susijusios infekcijos požymių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Su įtaisu susijusios komplikacijos

Kad sumažėtų infekcijos rizika, leidžiant Brineura, reikia laikytis aseptikos reikalavimų. Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta su leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso infekcijomis susijusių reiškinių. Šiais atvejais buvo paskirta antibiotikų, buvo pakeistas leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisas ir buvo pratęstas gydymas Brineura.

Prieš atlikdami infuziją, sveikatos priežiūros specialistai turi patikrinti galvos odos vientisumą, kad nesutriktų leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso veikimas. Prieš atliekant Brineura infuziją, reikia patikrinti infuzijos vietą ir praeinamumą, kad nebūtų leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso pratekėjimų ir (arba) gedimų (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Tikrinant įtaiso vientisumą, gali prireikti neurochirurgo konsultacijos. Jeigu įtaisas sugestų, gydymą Brineura reikia nutraukti, prieš atliekant kitas infuzijas, gali prireikti pakeisti prieigos įtaisą.

Jeigu atsirastų su leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisu susijusių komplikacijų, skaitykite gamintojo etiketėje pateiktas instrukcijas.

Reikia būti atsargiems su tais pacientais, kurių leidimo į smegenų skilvelius vaisto vartojimo komplikacijų rizika yra didesnė, taip pat reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra obstrukcinė hidrocefalija.

#### Klinikinių ir laboratorinių tyrimų stebėseną

Sveikatos priežiūros įstaigoje reikia vertinti gyvybinius požymius, prieš pradedant infuziją, nuolat juos tikrinti infuzijos metu ir ją pabaigus. Atlikus infuziją, reikia atlikti klinikinį paciento būklės įvertinimą, gali prireikti stebėti ilgesnį laiką, jei kliniškai būtina, ypač atidžiai reikia stebėti jaunesnius nei 3 metų pacientus.

Pacientų, kurių anamnezėje yra stebėta bradikardija, laidumo sutrikimai arba struktūrinės širdies ligos, infuzijos metu turi būti stebima elektrokardiograma (EKG), nes kai kuriems CLN2 sergantiems pacientams gali išsivystyti laidumo sutrikimų arba atsirasti širdies ligų. Jei širdis sveika, kas 6 mėnesius reikia reguliariai atlikti 12 derivacijų EKG.

CSS mėginius paprastai reikia siųsti ištirti dėl subklinikinių įtaiso infekcijų (žr. 4.2 skyrių).

#### Vaikų populiacija

Pažengusios formos liga sergantys pacientai gydymo pradžioje nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus, ir nėra klinikinių duomenų apie < 2 metų vaikus. Pacientams, sergantiems pažengusia CLN2 liga, ir naujagimiams gali būti susilpnėjęs kraujo ir smegenų barjero vientisumas. Potencialiai padidėjusios vaistinio preparato ekspozicijos poveikis periferiniams organams bei audiniams nežinomas.

#### Anafilaksija

Klinikinių tyrimų metu negauta pranešimų apie anafilaksijos atvejus vartojant Brineura, tačiau anafilaksijos rizikos negalima visiškai atmesti. Sveikatos priežiūros specialistai turėtų žinoti apie šiuos galimus anafilaksijos simptomus: išplitusi dilgėlinė, niežulys ar raudonis, lūpų, liežuvio ir (arba) liežuvėlio tinimas, dusulys, bronchų spazmas, stridoras, hipoksemija, hipotonija, sinkopė ir šlapimo ar išmatų nelaikymas. Skiriant Brineura, kaip apsisaugojimo priemonė turi būti paruošta galimybė suteikti tinkamą medicininę pagalbą. Atnaujinant vaistinio preparato vartojimą po buvusios anafilaksijos, reikia būti atsargiems.

#### Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato sudėtyje viename Brineura ir praplovimo tirpalo flakone yra 44 mg natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jei paciento maiste kontroliuojamas natrio kiekis.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Cerliponazė alfa yra rekombinantinis žmogaus baltymas, jo sisteminė ekspozicija yra ribota, nes jis leidžiamas į smegenų skilvelius, todėl cerliponazės alfa ir vaistinių preparatų, kurių metabolizme dalyvauja fermentas citochromas P450, sąveika nėra tikėtina.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas

Duomenų apie Brineura vartojimą nėštumo metu nėra. Reprodukcinio tyrimų su gyvūnais vartojant Brineura neatlikta. Nežinoma, ar skiriant Brineura nėščiosioms, vaistinis preparatas gali pakenkti vaisiui, nei apie įtaką reprodukcijai. Brineura nėščiosioms vartotinas tik tada, kai to tikrai reikia.

##### Žindymas

Nėra duomenų apie cerliponazės alfa išsiskyrimą su motinos pienu, jos poveikį žindomam kūdikiui ar pieno gamybai. Gydant Brineura, žindymą reikia nutraukti.

##### Vaisingumas

Cerliponazės alfa poveikio gyvūnų ir žmonių vaisingumui tyrimų nebuvo atlikta.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Brineura poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų nebuvo atlikta.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos buvo stebimos iki 141 savaitės trukusiuose klinikiniuose CLN2 liga sergančių 24 pacientų, kuriems buvo suleista ne mažiau kaip viena Brineura dozė, tyrimuose. Brineura klinikinių tyrimų metu dažniausiai (> 20 %) stebimos nepageidaujamos reakcijos buvo karščiavimas, CSS baltymo kiekio sumažėjimas, EKG sutrikimai, vėmimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ir padidėjęs jautrumas. Nė vienam iš šių pacientų neprireikė nutraukti gydymo dėl nepageidaujamų reiškinių.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas, pateikiamas lentelėje

Toliau išvardytos stebėtos nepageidaujamos reakcijos, atsižvelgiant į sistemų organų klases ir dažnį, pagal tokį MedDRA dažnio apibūdinimą: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnos (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retos (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retos ( $< 1/10\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pasireiškimo sunkumo mažėjimo tvarka.

**2 lentelė. Brineura nepageidaujamų reakcijų dažnis**

MedDRA kūno sistemų ar organų klasė	MedDRA nepageidaujamas terminas	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažni
	Konjunktyvitas	Dažni
	Su įtaisu susijusi infekcija <sup>a</sup>	Dažni
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Labai dažni

MedDRA kūno sistemų ar organų klasė	MedDRA pageidaujamas terminas	Dažnis
Psichikos sutrikimai	Dirglumas	Labai dažni
Širdies sutrikimai	Bradikardija	Dažni
Nervų sistemos sutrikimai	Traukuliai <sup>b</sup> Galvos skausmas CSS pleocitozė Nusvirusios galvos sindromas	Labai dažni Labai dažni Labai dažni Dažni
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas Pilvo skausmas Burnos gleivinės žaizdos Liežuvio žaizdos Virškinimo trakto sutrikimas	Labai dažni Dažni Dažni Dažni Dažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas Dilgėlinė	Dažni Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas <sup>c</sup> Įtampos jautumas Skausmas	Labai dažni Dažni Dažni
Tyrimai	Padidėjęs CSS baltymo kiekis EKG sutrikimai Sumažėjęs CSS baltymo kiekis	Labai dažni Labai dažni Labai dažni
Gaminio problemos	Įtaiso problema: įtaiso pratekėjimas įtaiso okliuzija <sup>d</sup> įtaiso pasislinkimas <sup>e</sup> Adatos problema <sup>f</sup>	Dažni Dažni Dažni Dažnis nežinomas Labai dažni

<sup>a</sup> *Propionibacterium acnes*, *staphylococcus epidermis*

<sup>b</sup> Atoniniai traukuliai, kloninės konvulsijos, alpimo priepuoliai, epilepsija, neapibrėžti toniniai-kloniniai traukuliai, miokloninė epilepsija, parcialiniai traukuliai, *petit mal* epilepsija, traukuliai, klasteriniai traukuliai ir *status epilepticus*

<sup>c</sup> Pireksijos apibūdinimas apima terminus „pireksija“ ir „kūno temperatūros padidėjimas“

<sup>d</sup> Kateterio užsikimšimas

<sup>e</sup> Klinikinių tyrimų metu įtaiso dislokacijos atvejų nepasitaikė

<sup>f</sup> Infuzijos adatos iškritimas

## Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

### *Konvulsijos*

Konvulsijos yra dažna CLN2 ligos išraiška ir yra tikėtina, kad pasireišk šioje populiacijoje. Iš viso 23 (96 %) tiriamiesiems, kuriems buvo skirta cerliponazė alfa, pasireiškė reiškiniai, atitinkantys MedDRA standartizuotą konvulsijų klausimyną (angl. *Convulsions Standardized MedDRA Query*). Dažniausiai stebimi konvulsiniai reiškiniai buvo priepuoliai, epilepsija ir neapibrėžti toniniai-kloniniai traukuliai. Bendras konvulsinių reiškinių, siejamų su laikinu cerliponazės alfa leidimu, skaičius buvo 17 %, jie buvo lengvo ir vidutinio sunkumo, nuo 1 iki 2 sunkumo laipsnio. Bendrai buvo manoma, kad 6 % visų konvulsinių reiškinių buvo susiję su cerliponaze alfa ir jų apimtis buvo apibūdinama kaip vidutinė ir sunki, 1–4 laipsnio pagal CTCAE (Nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijų, angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Konvulsijos buvo nutrauktos, pritaikius standartinį gydymą nuo traukulių, jos nepasireiškė dėl gydymo Brineura nutraukimo.

### *Padidėjęs jautrumas*

Padidėjusio jautrumo reakcijos buvo stebimos 14 iš 24 Brineura gydytų pacientų atvejų (58 %). Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos (3 laipsnio pagal CTCAE) pasitaikė trims pacientams, nė vienam iš pacientų gydymas nebuvo nutrauktas. Dažniausiai pasireiškė reiškiniai buvo pireksija su vėmimu, pleocitozė arba dirglumas, kurie nėra siejami su klasikine imuninių reakcijų sąlygotais padidėjusio jautrumo reiškiniais. Šios nepageidaujamos reakcijos buvo stebimos per 24 valandas arba



po 24 valandų po Brineura infuzijos ir neturėjo įtakos gydymui. Simptomai išnyko po kurio laiko ir paskyrus karščiavimą mažinančių, antihistamininių vaistų ir (arba) gliukokortikoidų.

### Imunogeniškumas

Antikūnai prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibodies*, ADA) buvo aptinkami serume ir CSS, atitinkamai 79 % ir 21 % atvejų, pacientams, kurie buvo gydomi cerliponaze alfa iki 107 savaičių. Specifinių vaistinių preparatų neutralizuojančių antikūnų (angl. *neutralizing antibodies*, NAb), gebančių nuslopinti receptorių reguliuojamą cerliponazės alfa atgalinį įsiurbimą, CSS nebuvo aptikta. Neaptikta sąsajų tarp serumo ar CSS ADA titrų ir padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimo sunkumo. Buvo atlikti pacientų, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo padidėjusio jautrumo nepageidaujamos reakcijos, specifiniai vaistinio preparato IgE tyrimai, jie buvo neigiami. Matavimų metu nenustatyta didesnių ADA titrų ir veiksmingumo sumažėjimo koreliacijų. Serumo ar CSS ADA akivaizdaus poveikio atitinkamai plazmos ir CSS farmakokinetikai nestebėta.

### Vaikų populiacija

Šiuo metu vykstančiu tyrimu gauta gydymo patirties, dviem 2 metų pacientams kas antrą savaitę skiriant po 300 mg Brineura (žr. 5.1 skyrių). Abiem pacientams buvo skirtos 8 infuzijos, ir bendri šių jaunesnių pacientų saugumo duomenys vartojant Brineura atitinka vyresnių vaikų stebėtus saugumo rezultatus. Brineura vartojimo jaunesniems kaip 2 metų vaikams klinikinės patirties šiuo metu nėra.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Nėra informacijos.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, fermentai, ATC kodas – A16AB17.

### Veikimo mechanizmas

Cerliponazė alfa yra rekombinantinė žmogaus tripeptidilpeptidazės-1 forma (rŽTPP1). Cerliponazė alfa yra proteolitiškai neaktyvus profermentas (zimogenas), kuris yra aktyvinamas lizosomose. Cerliponazė alfa prisijungia ląstelės taikiniai ir perkelia ją į lizosomas per nuo katijonų nepriklausomus manozės-6-fosfato receptorių (angl. *Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor*, CI-MPR, kitaip dar vadinamus M6P/IGF2 receptoriais). Vykstant cerliponazės alfa glikozilinimo procesui, ji nuolat patenka į ląstelę ir aktyvacijai nukreipama į lizosomas.

Aktyvinti proteolitiniai fermentai (rŽTPP1) atjungia tripeptidus N-gale nuo baltymo-taikinio, kurio substrato specifiškumas nežinomas. Nepakankamas TPP1 kiekis sukelia CLN2 ligą, dėl kurios išsivysto neurodegeneracija, išnyksta neurologinės funkcijos ir ankstyvajame vaikystės laikotarpyje ištinka mirtis.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Brineura saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atvirame dozės eskalavimo klinikiniam tyrimo (190-201) ir šiuo metu vykstančiame tęstiniame CLN2 liga sergančių pacientų tyrimo (190-202), ir buvo lyginama su negydytais CLN2 pacientais, duomenys gaunami iš natūralios ligos eigos istorijos (angl. *natural history*) duomenų bazės (natūralios ligos eigos istorijos kontrolinė grupė). Šiuose tyrimuose ligos progresavimui įvertinti naudotas motorinių ir kalbinių funkcijų vertinimo sričių komplektas tai ligai pritaiktų klinikinių vertinimų skalėje (žr. 3 lentelę). Kiekvienoje srityje pateikti vertinimai skaičių skalėje, nuo 3 (apytiksliai vertinant norma) iki 0 (didelio laipsnio pakenkimas), kai bendras galimas didžiausias vertinimo balas buvo 6, mažėjančia tvarka atkarpomis, apibūdinant reikšmingus įvykius, išnykstant anksčiau turėtoms judėjimo ir kalbos funkcijoms.

**3 lentelė. CLN2 klinikinio vertinimo skalė**

Sritis	Balasis	Vertinimas
Motorika	3	Bendrai normali eisena. Nėra ryškios ataksijos, nėra pataloginių kritimų.
	2	Nepriklausoma eisena, apibrėžiama kaip gebėjimas be pagalbos nueiti 10 žingsnių. Pasireiškia akivaizdus nestabilumas ir kartais gali būti kritimų.
	1	Einant reikia kitų asmenų pagalbos arba gali tik ropoti.
	0	Daugiau nebegali eiti ar ropoti.
Kalba	3	Akivaizdžiai normali kalba. Suprantama ir bendrai vertinant atitinka amžių. Dar nestebimas pablogėjimas.
	2	Kalba tampa akivaizdžiai nenormali: keletas suprantamų žodžių, gali sudėlioti trumpus sakinius, perteikti sąvokas, paklausti ar išsakyti poreikius. Šis balas parodo ankstesnio gebėjimų lygio sumažėjimą (lyginama su individualiai pasiektu geriausiu vaiko rezultatu).
	1	Sunkiai suprantama. Keletas suprantamų žodžių.
	0	Nėra suprantamų žodžių nei garsų.

Iš viso buvo gydyti 24 pacientai, 3–8 metų amžiaus, kuriems kas antrą savaitę buvo skiriama 300 mg Brineura dozė. 190-201 tyrimo metu 23 pacientai buvo gydomi 48 savaites (1 pacientas pasitraukė iš tyrimo po 1 savaitės dėl to, kad negalėjo toliau laikytis tyrimo procedūrų). Vidutinis gydymo pradžios CLN2 balas buvo 3,5 (standartinis nuokrypis (SD) 1,2), kai diapazonas yra nuo 1 iki 6; nebuvo atlikta tyrimų su pacientais, sergančiais pažengusios formos liga (įtraukimo kriterijai: nuo nedidelio iki vidutinio CLN2 ligos progresavimo). Visi 23 pacientai užbaigė tyrimą 190-201 ir tęsė dalyvavimą tebevykstančiame tęstiniame 190-202 tyrimo, skiriant 300 mg Brineura dozę kas antrą savaitę ne ilgiau kaip 124 savaites.

190-201 ir 190-202 tyrimų duomenys buvo palyginti su natūralios ligos eigos kontroline grupe, kurioje dalyvavo pacientai, kurie atitiko 190-201 ir 190-202 tyrimų kriterijus. Natūralios ligos eigos kontrolinės grupės rezultatai parodė, kad CLN2 liga yra greitai progresuojanti neurodegeneracinė liga su prognozuojamu motorinių ir kalbos funkcijų pablogėjimu dviem CLN2 vertinimo balais per 48 savaitių laikotarpį.

Brineura vartojančių pacientų gydymo efektas buvo vertinamas pagal CLN2 klinikinio vertinimo skalę, rezultatai buvo palyginti su prognozuojamu 2 balų per 48 savaites pablogėjimu natūralios ligos eigos kontrolinėje grupėje. 190-201 tyrimo metu 20 iš 23 (87 %) pacientų, 48 savaites vartojančių Brineura, nebuvo negrįžtamo pablogėjimo 2 balais negydytų pacientų populiacijoje ( $p = 0,0002$ ,

binominio testo prielaida  $p_0 = 0,50$ ). Iš viso 15 pacientų iš 23 (65 %) CLN2 balas bendrai vertinant nepablogėjo, nepriklausomai nuo gydymo pradžios balo, o 2 iš šių 15 pacientų gydymo laikotarpiu vertinimas pagerėjo vienu balu. Penkių pacientų vertinimas pablogėjo vienu balu, 3 pacientų – 2 balais.

190-201 tyrimo metu 300 mg Brineura doze kas antrą savaitę gydytų pacientų vidutinis pablogėjimo vertinimas buvo 0,40 balo per 48 savaites. Palyginti su prognozuojamu pablogėjimo rodikliu natūralios ligos eigos atveju, tyrimo rezultatai buvo statistiškai reikšmingi ( $p < 0,0001$ ) (žr. 4 lentelę). Stebimas gydymo efektas buvo laikomas kliniškai reikšmingu, turint omenyje natūralią negydytos CLN2 ligos eigą.

**4 lentelė. CLN2 motorikos ir kalbos klinikinio vertinimo skalė nuo 0 iki 6 balų: pablogėjimo vertinimas per 48 savaites (ketinama gydyti (angl. *Intent to Treat*, ITT) populiacija)**

Pablogėjimo vertinimas (balai per 48 savaites) <sup>a</sup>	Bendrai (n = 23)	p vertė <sup>b</sup>
Vidurkis (SD)	0,40 (0,809) <sup>c</sup>	< 0,0001
Mediana	0,00	
Mažiausias, didžiausias	-0,88; 2,02	
95 % PI ribos	0,05; 0,75	

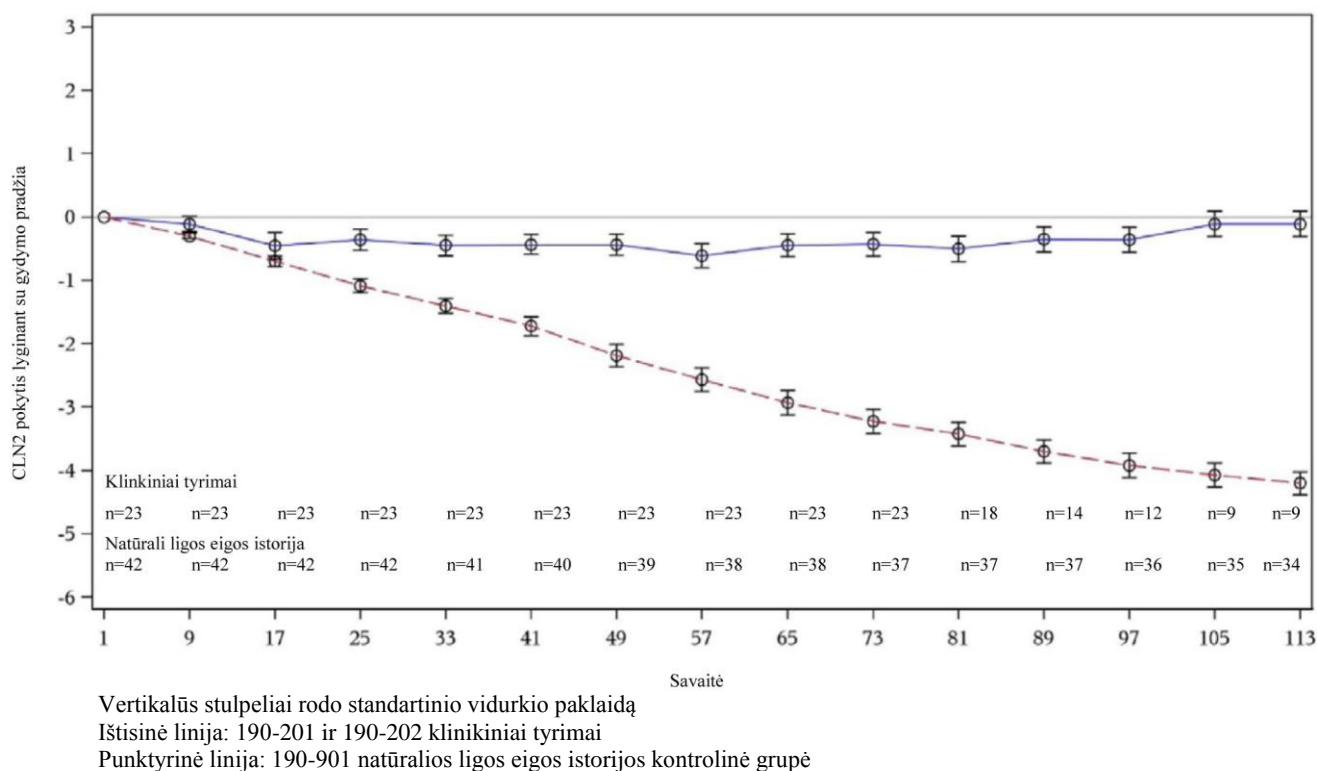
<sup>a</sup> Paciento pablogėjimo rodiklis per 48 savaites: (gydymo pradžios CLN2 balas – paskutinis CLN2 balas) / (laiko intervalas vienetais per 48 savaites)

<sup>b</sup> p vertė remiasi 1 bandymo T testu, prilyginant pablogėjimo rodiklį dydžiui 2

<sup>c</sup> Teigiamos vertės rodo klinikinį pablogėjimą; neigiamos vertės rodo klinikinį pagerėjimą

Šiuo metu vykstančiame 190-202 tyrime (2016 m. birželio 03 d. duomenys) Brineura gydomų pacientų pablogėjimo rodiklis, palyginti su natūralios ligos eigos kontroline grupe (N = 42 pacientai), rodo patvarų gydymo poveikį (žr. 2 pav.).

**2 pav. CLN2 balo vidutinis pokytis, palyginti su gydymo pradžia  
(natūralios ligos eigos istorijos kontrolinė grupė, palyginti su Brineura gydytais pacientais,  
300 mg kas antrą savaitę)**



Regėjimo ir traukulių balai, vertinami bendrai su CLN2 balu (motorinių ir kalbinių funkcijų sritys), išliko stabilūs. MRT volumetriniai matavimai rodo sumažėjusį tūrio nykimo rodiklį.

### Vaikų populiacija

Svarbu pradėti gydymą kuo jaunesniems vaikams, nepaisant, kad į pagrindinį tyrimą nebuvo įtraukti jaunesni nei 3 metų pacientai.

190-203 tyrimas yra tebesitęsiantis atvirasis klinikinis tyrimas, kurio metu vertinamas saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių amžius – nuo gimimo iki 18 metų. Dozavimas buvo parenkamas, atsižvelgiant į jaunesnių nei 3 metų vaikų galvos smegenų masės skirtumų analizę. Iki šiol jaunesnių pacientų saugumo rezultatai atitinka saugumo rezultatus, stebėtus vyresniems vaikams. Klinikinės Brineura vartojimo patirties jaunesniems kaip 2 metų vaikams šiuo metu nėra (žr. 4.8 skyrių).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti duomenis iš vieno ar daugiau vaikų, sergančių CLN2, populiacijos pogrupių (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje) Brineura tyrimų.

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Cerliponazės alfa farmakokinetika buvo vertinta stebint CLN2 liga sergančius pacientus, kuriems kas antrą savaitę per maždaug 4,5 valandos buvo leidžiama 300 mg infuzija į smegenų skilvelius.

Visi farmakokinetikos parametrai buvo panašūs po pirmą dieną atliktos pradinės infuzijos ir po vėlesnių 5 savaitę ir 13 savaitę atliktų infuzijų. Tai rodo, kad nebuvo akivaizdaus cerliponazės alfa kaupimosi arba nuo laiko priklausomo PK pasikeitimo cerebrospinaliniame skystyje ar plazmoje, leidžiant 300 mg dozę kas antrą savaitę. CSS farmakokinetiniai parametrai buvo vertinami 17 pacientų, jų aprašymas pateikiamas toliau, 5 lentelėje. Cerliponazės alfa farmakokinetika plazmoje buvo vertinama 13 pacientų, buvo stebėta  $T_{max}$  mediana, lygi 12,0 valandų (nuo infuzijos pradžios),  $C_{max}$  vidurkis, lygus 1,39  $\mu\text{g/ml}$ , ir  $AUC_{0-t}$  vidurkis, lygus 24,1  $\mu\text{g h/ml}$ . Serumo ar CSS ADA akivaizdaus poveikio atitinkamai plazmos ir CSS farmakokinetikai nebuvo.

**5 lentelė. Farmakokinetinės savybės CSS po pirmosios 300 mg cerliponazės alfa infuzijos į smegenų skilvelius (trukmė – apie 4 valandos)**

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

\* $T_{max}$  parodomas kaip laikas nuo ~4 valandas trukusios infuzijos pradžios ir pateikiamas kaip mediana [min, max], tai buvo pirmo mėginio ėmimo momentu po infuzijos

### Pasiskirstymas

Apskaičiuotas cerliponazės alfa pasiskirstymo tūris po 300 mg ( $V_z = 435$  ml) infuzijos į smegenų skilvelius yra didesnis už įprastą CSS tūrį (100 ml), todėl įtariamas pasiskirstymas už CSS ribų esančiuose audiniuose. Dideli CSS, palyginti su plazma, rodo, kad  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-t}$  (atitinkamai apie 1 000 ir 400) leidžia įtarti, kad didžiosios dalies cerliponazės alfa lokalizacija atitinka CNS ribas. Nėra tikėtina, kad leidžiant cerliponazę alfa į smegenų skilvelius jos terapinė koncentracija susikaups akyje, nes CSS susisiekimas su pakenktomis tinklainės dalimis yra ribotas dėl kraujo ir tinklainės barjero.

### Eliminacija

Cerliponazė alfa yra baltymas ir manoma, kad ji metaboliškai suskaidoma, vykstant peptidų hidrolizei. Todėl nemanoma, kad kepenų funkcijos sutrikimai gali turėti įtakos cerliponazės alfa farmakokinetikai.

### Ekskrecija

Manoma, kad kitas, mažiau ryškus cerliponazės alfa pašalinimo kelias yra eliminacija per inkstus.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su beždžionėmis atliktų vienos dozės toksinio poveikio tyrimų ir su taksų veislės šunimis atliktų pakartotinės dozės tyrimų metu sugeneruotas cerliponazės alfa ribotų ikiklinikinio saugumo duomenų modelis klasikinės II tipo vėlyvosios vaikų neuronų vaškinės (ceroidinės) lipofuscinozės atvejams. Šis ligos modelis visų pirma buvo naudojamas cerliponazės alfa farmakodinaminėms ir farmakokinetinėms savybėms tirti, taip pat buvo siekiama įvertinti medžiagos toksiškumą. Tačiau šių tyrimų, atliktų su taksų veislės šunimis, rezultatais negalima patikimai pasikliauti, vertinant saugumą žmogui, nes cerliponazės alfa infuzijų atlikimo tvarka buvo kitokia ir labai kito netgi to paties tyrimo metu dėl sunkumų su įvesta kateterine sistema ir intensyviai pasireiškusių padidinto jautrumo reakcijų. Be to, šie tyrimai buvo atlikti su labai mažu gyvūnų skaičiumi, dažniausiai buvo testuojamos vienos dozės grupės ir trūko tinkamos kontrolės. Todėl cerliponazės alfa klinikinio saugumo duomenys yra nepatikimi dėl jų neklinikinio vertinimo. Genotoksiškumo, karcinogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai atlikti nebuvo.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

#### Brineura ir praplovimo tirpalas

Natrio fosfato dvibazis heptahidratas  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas  
Natrio chloridas  
Kalio chloridas  
Magnio chloridas heksahidratas  
Kalcio chloridas dihidratas  
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

Atšildytą Brineura ir praplovimo tirpalą reikia vartoti iškart. Vaistinis preparatas iš neatidaryto flakono ištraukiamas iškart prieš vartojimą. Jei vartoti iškart negalima, neatidarytus Brineura ar praplovimo tirpalo flakonus reikia laikyti 2–8 °C temperatūroje ir suvartoti per 24 valandas.

Tirpalas išsaugo stabilias chemines ir fizines savybes kambario temperatūroje iki 12 val. (19–25 °C). Mikrobiologiniu požiūriu atidaryti flakonai ar švirkštuose laikomas vaistinis preparatas turi būti suvartoti iškart. Jei vaistinis preparatas nesuvartojamas iškart, vartotojas pats atsako už tinkamą saugojimo laiką ir sąlygas iki vartojimo.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti statmenai šaldiklyje (nuo -25 °C iki -15 °C).

Transportuoti ir paskirstyti užšaldytą (nuo -85 °C iki -15 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Flakonas (I tipo stiklas) su kamščiu (butilo gumos), nuplėšiamu dangteliu (polipropileno) ir plomba (aliuminio). Brineura – su žaliu nuplėšiamu dangteliu, praplovimo tirpalas – su geltonu nuplėšiamu dangteliu.

Trijų flakonų pakuotės dydis: du 10 ml flakonai, kiekviename jų yra 150 mg cerliponazės alfa 5 ml tirpalo; ir vienas 10 ml flakonas, kuriame yra 5 ml praplovimo tirpalo.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Brineura reikia leisti su infuzijos komponentais, kurie yra pagal chemines ir fizines savybes suderinami su Brineura bei praplovimo tirpalo skyrimu. Leidžiant Brineura, turi būti naudojami CE ženklų pažymėti leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisai ir toliau išvardytos vienkartinės dalys ar jų analogai.

Su Brineura ir praplovimo tirpalu suderinami ir Brineura klinikiniuose tyrimuose naudoti leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisai yra „Codman“ HOLTER RICKHAM ir HOLTER SALMON-RICKHAM rezervuarai, „Codman“ smegenų skilvelių kateteris ir „Medtronic“ CSS smegenų skilvelių rezervuaras (su kateteriu).

Brineura yra suderinama su vienkartinėmis infuzinės sistemos dalimis, pagamintomis iš PVC, PVC (ne DEHP) polietileno, polietersulfono (PES), polipropileno (PP) ir PTFE. Brineura klinikinių tyrimų metu buvo naudojami šie CE ženklų žymėti vienkartiniai infuzinės sistemos komponentai:

- švirkštas: „Braun and BD Luer-Lok“;
- ilginti skirtas rinkinys: „Fresenius Injectomat®“ linija, „Alaris“ CC ilginti skirtas rinkinys, „Vygon Lectro-Cath“ ilginamasis vamzdelis;
- ilginti skirtas rinkinys su 0,2 mikrono filtru: „Impromediform GmbH“;
- angos adata: „Deltac GRIPPER“ adatos.

### Brineura praplovimo tirpalo paruošimas leisti

Tinkamam Brineura ir praplovimo tirpalo leidimui reikia šių komponentų (nėra tiekiami kartu) (žr. 1 pav. 4.2 skyriuje). Visos infuzinės sistemos dalys turi būti sterilios. Brineura ir praplovimo tirpalas tiekiami ir laikomi užšaldyti (žr. 6.4 skyrių).

- Švirkšto pompa, kurioje galima programuoti tinkamo leidimo greitį, leidimo greičio tikslumą ir perspėjimo dėl netaisyklingo leidimo ar užsikimšimo signalus. Pompa turi būti programuojama, kad vaistinis preparatas būtų leidžiamas pastoviu 2,5 ml/val. greičiu.
- Du vienkartiniai švirkštai, suderinami su pompos įranga. Rekomenduojamas švirkšto tūris yra nuo 10 iki 20 ml.
- Dvi vienkartinės poodinės švirkšto adatos (21 G, 25,4 mm).
- Vienas vienkartinis infuzijos rinkinys. Jei reikia, galima pridėti pailginimo liniją. Rekomenduojamas ilgis nuo 150 iki 206 cm (neviršijant 400 cm), vidinis diametras – 0,1 cm.
- Reikalingas 0,2 µm vidinis filtras. Vidinis filtras gali būti integruotas infuziniame rinkinyje. Vidinis filtras turi būti dedamas praktiškai kiek įmanoma arčiau angos adatos.
- Nekiauryminė angos adata, kurios diametras lygus 22 arba mažesnis, rekomenduojamas ilgis yra 16 mm. Apie angos adatas daugiau skaitykite leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso rekomendacijose.
- Vienas tuščias sterilus vienkartinis švirkštas (CSS paimti, norint patikrinti praeinamumą).

### Brineura ir praplovimo tirpalo atšildymas

Brineura flakonus ir praplovimo tirpalo flakoną reikia atšildyti kambario temperatūroje apie 60 minučių. **Nenaudokite** jokių kitų būdų flakonams atšildyti. Flakonų **nepurtykite**. Atšildymo metu susiformuos kondensatas. Flakonus rekomenduojama atšildyti išėmus iš dėžutės.

Brineura ir praplovimo tirpalą reikia visiškai atšildyti ir vartoti iš karto (žr. 6.3 skyrių).

Flakonų su Brineura ar praplovimo tirpalu **neužšaldykite** pakartotinai, **neužšaldykite** švirkštų.

#### Patikrinkite atšildytus Brineura ir praplovimo tirpalo flakonus

Apžiūrėkite flakonus ir įsitikinkite, kad jie visiškai atšilo. Brineura ir praplovimo tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek keičiantis spalvas ir bespalvis ar blyškiai gelsvas. Brineura flakonuose gali pasitaikyti plonų peršviečiamų skaidulų arba neskaidrių dalelių. Šios natūraliai egzistuojančios dalelės yra cerliponazė alfa. Šios dalelės yra pašalinamos 0,2 µm vidiniu filtru ir neturi apčiuopiamo poveikio Brineura grynumui ir stiprumui.

Praplovimo tirpale gali būti dalelių, kurios ištirpsta, kai flakonas visiškai atšildomas.

**Nevartokite**, jei tirpalai pakeičia spalvą ar jeigu tirpaluose yra kitų svetimų dalelių.

#### Brineura ištraukimas

Pažymėkite vieną nepanaudotą sterilų švirkštą Brineura ir prijunkite švirkšto adatą. Nuimkite žalius nuplėšiamus dangtelius nuo abiejų Brineura flakonų. Laikydami aseptinės technikos reikalavimų, į sterilų švirkštą, pažymėtą Brineura, ištraukite reikiamą dozę atitinkantį Brineura tirpalo kiekį (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje). Brineura neskieskite. Nemaišykite Brineura su jokių kitų vaistiniu preparatu. Adatą ir tuščius flakonus išmeskite, laikydami vietinių reikalavimų.

#### Praplovimo tirpalo ištraukimas

Nuspręskite, kokio praplovimo tirpalo kiekio reikia, kad būtų užtikrintas viso Brineura kiekio suleidimas į smegenų skilvelius. Apskaičiuokite praplovimo tūrį, pridėdami visų infuzinės sistemos komponentų užpildymo tūrį, įskaitant leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisą.

Vieną nepanaudotą sterilų švirkštą pažymėkite žodžiais „praplovimo skystis“ ir prijunkite švirkšto adatą. Nuo praplovimo tirpalo flakono nuimkite geltoną nuplėšiamą dangtelį. Laikydami aseptinės technikos reikalavimų, ištraukite tinkamą kiekį praplovimo tirpalo iš flakono į naują sterilų švirkštą, pažymėtą žodžiais „praplovimo tirpalas“. Adatą ir flakoną su likusiu tirpalu išmeskite, laikydami vietinių reikalavimų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti, laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1192/001



## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS  
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR  
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI  
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI  
POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS  
IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC  
GALLI DRIVE FACILITY,  
46 GALLI DRIVE, NOVATO,  
94949,  
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

BioMarin International Limited  
Shanbally  
Ringaskiddy  
Cork  
Co. Cork  
AIRIJA

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas BRINEURA kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas privalo suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios medžiagos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos būdus, platinimo priemones ir bet kokius programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama BRINEURA, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, kaip tikėtina, dirbs su vaistiniu preparatu arba jį skirs, gautų mokomąją programą (t. y., dozavimo ir vartojimo gaires), skirtą išvengti ir (arba) sumažinti svarbią nustatytą riziką, susijusią su Prietaiso veikimu (infekcija / užsikimšimu / padėties pasikeitimu), ir kurioje būtų pateikta toliau nurodyta informacija:

- kaip laikyti BRINEURA;
- su prietaisu susijusios komplikacijos (t. y., infekcijos, pratekėjimas iš prietaiso ir (arba) gedimas; prietaiso vientisumą turi patvirtinti neurochirurgas);
- kaip paruošti BRINEURA ir praplovimo tirpalą;
- BRINEURA infuzijos į smegenų skilvelius ir praplovimo tirpalo vartojimo (atlikus BRINEURA infuziją) etapų išsamus aprašymas;
- kaip stebėti BRINEURA gydomus pacientus.

#### **E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 8 d., registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): tyrimas Nr. 190-501. Siekdamas įvertinti ilgalaikį cerliponazės alfa saugumą, įskaitant sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas ir anafilaksiją, registruotojas turi pateikti tyrimo, atlikto remiantis tinkamais pacientų, sergančių 2-ojo tipo neuronų ceroidine lipofuscinoze (CLN2), registro duomenimis, rezultatus.	Metinės ataskaitos pateikiamos kaip metinio vertinimo dalis
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): tyrimas Nr. 190-203. Siekdamas išsamiau įvertinti gydymo veiksmingumą, lemiantį CLN2 progresavimo sulėtėjimą pagal klinikinę motorinės funkcijos ir kalbos skalę, ir papildomai įvertinti cerliponazės alfa saugumą ir toleravimą, registruotojas pateiks tyrimo Nr. 190-203, kuriame bus dalyvavę bent 5 jaunesni nei 2 metų pacientai, rezultatus.	Liepa 2020

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Brineura 150 mg infuzinis tirpalas  
cerliponazė alfa

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename Brineura flakone yra 150 mg cerliponazės alfa 5 ml tirpale (30 mg/ml)

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Brineura ir praplovimo tirpalas:  
dinatrio fosfatas heptahidratas;  
natrio - divandenilio fosfatas monohidratas;  
natrio chloridas;  
kalio chloridas;  
magnio chloridas heksahidratas;  
kalcio chloridas dihidratas;  
injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos žr. lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Infuzinis tirpalas  
Du Brineura flakonai  
Vienas praplovimo tirpalo flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti tik vieną kartą  
Atšildyti kambario temperatūroje ir nedelsiant suleisti.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į smegenų skilvelius

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

Atidaryti flakonai arba švirkštuose esantis vaistas turi būti suvartojamas nedelsiant. Už tinkamą saugojimo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako pats vartotojas.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti statmenai šaldiklyje (nuo  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  iki  $\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Transportuoti ir paskirstyti užšaldytą (nuo  $-85\text{ }^{\circ}\text{C}$  iki  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1192/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.



<b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b>
--

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**  
**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Brineura 150 mg infuzinis tirpalas  
cerliponazė alfa  
Leisti į smegenų skilvelius

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

150 mg/5 ml

**6. KITA**

Atšildyti prieš vartojimą.  
Brineura leisti prieš praplovimo tirpalą.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Brineura skirtas praplovimo skystis  
Leisti į smegenų skilvelius

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki:

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

5 ml

**6. KITA**

Atšildyti prieš vartojimą.  
Praplovimo tirpalą leisti po Brineura.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Brineura 150 mg infuzinis tirpalas** cerliponazė alfa

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Brineura ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Brineura?
3. Kaip vartoti Brineura?
4. Galimas šalutinis poveikis.
5. Kaip laikyti Brineura?
6. Pakuotės turinys ir kita informacija.

#### **1. Kas yra Brineura ir kam jis vartojamas?**

Brineura sudėtyje yra veikliosios medžiagos cerliponazės alfa, priklausančios vaistų grupei, žinomai kaip pakaitinės fermentų terapijos vaistai. Ji naudojama gydant pacientus, sergančius II tipo neuronų vaškinge (ceroidine) lipofuscinoze (CLN2) – liga, kuri kitaip dar žinoma kaip tripeptidilpeptidazės 1 (TPP1) trūkumas.

Žmonių, sergančių CLN2 liga, organizme nėra fermento, vadinamo TPP1, arba jo yra per mažai, ir dėl to susidaro medžiagų, vadinamų lizosomų statybinėmis medžiagomis, sandaupos. Žmonėms, sergantiems CLN2 liga, šios medžiagos kaupiasi tam tikrose kūno vietose, daugiausia smegenyse.

#### **Kaip veikia Brineura?**

Šis vaistas pakeičia trūkstamą fermentą TPP1, o tai sumažina lizosomų statybinių medžiagų sandaupos. Šis vaistas sulėtina ligos progresavimą.

#### **2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Brineura?**

##### **Brineura vartoti draudžiama:**

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui buvo pasireiškusi gyvybei pavojinga alerginė reakcija į cerliponazę alfa arba į bet kurią pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje) ir šios reakcijos toliau pasikartoja, kai vėl Jums skiriama cerliponazė alfa;
- jeigu Jums arba Jūsų vaikui yra implantuotas įtaisas, skirtas smegenyse besikaupiančiam skysčio pertekliui nutekinti;
- jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškia su įtaisu susijusios infekcijos požymiai arba turite kitų problemų dėl šio įtaiso. Jūsų gydytojas gali nuspręsti, ar tęsti gydymą, išsprendus su įtaisu susijusias infekcijas ar kitas problemas.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Brineura.

- Jums arba Jūsų vaikui gali iškilti problemų dėl implantuoto įtaiso, naudojamo gydymo Brineura metu (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“), įskaitant su įtaisu susijusią infekciją arba jo gedimą. Gydymą gali tekti sustabdyti, jeigu reikės pakeisti įtaisą arba kol infekcija išnyks. Klauskite gydytojo, jeigu turite kokių nors klausimų apie savo įtaisą.
- Gydančią Brineura gali pasireikšti gyvybei pavojingų alerginių reakcijų. Gydytojas stebės, ar Jums arba Jūsų vaikui nepasireiškia gyvybei pavojingų reakcijų simptomai, tokie kaip dilgėlinė, niežulys arba paraudimas, patinusios lūpos, liežuvis ir (arba) gerklė, dusulys, užkimimas, pamėlynavimas aplink rankų pirštus arba lūpas, sumažėjęs raumenų tonusas, nualpimas arba šlapimo ar išmatų nelaikymas.
- Jūsų gydytojas matuos Jūsų arba Jūsų vaiko širdies susitraukimų dažnį, kraujospūdį, kvėpavimo dažnį ir temperatūrą prieš gydymą, gydymo metu ir jam pasibaigus. Gydytojas gali nuspręsti skirti papildomą stebėjimą, jeigu reikės.
- Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra nuo normos nukrypusios širdies elektrinės veiklos (EKG) kas 6 mėnesius. Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas anksčiau sirgote širdies ligomis, gydytojas arba slaugytojas stebės širdies veiklą kiekvienos infuzijos metu.
- Jūsų gydytojas gali išsiųsti smegenų skysčio mėginius, norėdamas patikrinti, ar nėra infekcijos požymių.
- Brineura nebuvo skiriama pažengusios formos liga sergančių pacientų gydymo pradžioje ir jaunesniems kaip 2 metų vaikams. Jūsų gydytojas apsvaistys, ar gydymas Brineura yra tinkamas Jums arba Jūsų vaikui.

### **Kiti vaistai ir Brineura**

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Jums neturėtų būti skiriamas gydymas Brineura nėštumo metu, nebent tai tikrai būtina. Nežinoma, ar Brineura išsiskiria į motinos pieną. Gydymo Brineura metu žindymą reikia nutraukti. Nežinoma, ar Brineura turi poveikį žmogaus vaisingumui.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nežinoma, ar Brineura veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pasitarkite su gydytoju.

### **Brineura sudėtyje yra natrio**

Kiekviename flakone yra 44 mg natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jei paciento maiste kontroliuojamas natrio kiekis.

## **3. Kaip vartoti Brineura?**

Jums arba Jūsų vaikui reikės atlikti operaciją, kad būtų implantuotas įtaisas, per kurį bus leidžiama Brineura. Šis įtaisas padeda vaistui pasiekti tam tikrą smegenų vietą.

Brineura leis gydytojas, turintis vaistų leidimo į smegenų skilvelius (infuzijos į smegenų skystį) žinių ligoninėje arba klinikoje.

Brineura nebuvo skiriamas jaunesniems kaip 2 metų arba vyresniems kaip 8 metų (klinikinio tyrimo pradžioje) pacientams. Yra nedaug patirties, vartojant vaistą nedideliame kiekiui 2 metų pacientų.

Rekomenduojama Brineura dozė priklauso nuo Jūsų arba Jūsų vaiko amžiaus ir skiriama kas antrą savaitę tokiu būdu:

- nuo gimimo iki < 6 mėnesių: 100 mg;

- nuo 6 mėnesių iki < 1 metų: 150 mg;
- nuo 1 metų iki < 2 metų: 200 mg (pirmosios 4 dozės), 300 mg (vėlesnės dozės);
- $\geq 2$  metų: 300 mg.

Jeigu infuzija netoleruojama, pasireiškia alerginė reakcija arba galimas smegenų skysčio spaudimo padidėjimas, gydytojas gali keisti Jūsų arba Jūsų vaiko dozę arba infuzijos trukmę.

Vaistas bus lėtai leidžiamas per implantuotą įtaisą. Baigus vaisto leidimą, bus skirta trumpesnė tirpalo infuzija, skirta išplauti Brineura iš infuzijos įrangos, kad visa dozė pasiektų smegenis. Šis vaistas ir tirpalas bus leidžiami maždaug 2–4 valandas ir 30 minučių, tai priklauso nuo Jūsų arba Jūsų vaiko dozės. Jūsų gydytojas gali sumažinti dozę arba infuzijos greitį, atsižvelgdamas į Jūsų reakciją gydymo metu.

Jūsų gydytojas gali Jums arba Jūsų vaikui skirti vaistų, pavyzdžiui, karščiavimą mažinančių vaistų temperatūrai sumažinti arba antihistamininių vaistų alerginėms reakcijoms gydyti prieš kiekvieną Brineura vartojimą, siekdamas sumažinti šalutinį poveikį, kuris gali pasireikšti gydymo metu ar netrukus po jo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių):

- karščiavimas;
- Vėmimas;
- Susierzinimas;
- konvulsijos (traukuliai);
- reakcijos, pasireiškiančios leidžiant vaistą arba iš karto jį suleidus, pavyzdžiui, dilgėlinė, niežulys arba paraudimas, patinusios lūpos, liežuvis ir (arba) gerklė, dusulys, užkimimas, pamėlynavimas apie pirštų galus arba lūpas, sumažėjęs raumenų tonusas, apalpinimas arba šlapimo ar išmatų nelaikymas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- su įtaisu susijusi bakterinė infekcija;
- sulėtėjęs širdies susitraukimų dažnis;
- įtaisas nefunkcionuoja teisingai dėl užsikimšimo, aptikto pasiruošimo infuzijai metu.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- įtaisas pasislinkęs ir nefunkcionuoja teisingai pasiruošimo infuzijai metu.

Vaistas gali sukelti kitą šalutinį poveikį.

Labai dažnas šalutinis poveikis:

- galvos skausmas;
- padidėjęs arba sumažėjęs baltymų kiekis smegenų skystyje;
- nukrypę nuo normos širdies elektrinės veiklos (EKG) rezultatai;
- ląstelių kiekio padidėjimas smegenų skystyje, aptiktas stebėjimo laboratorijoje metu;
- nosies arba gerklės infekcija (peršalimas);
- adatos problema (infuzijos adata iškrenta iš implantuoto įtaiso).

Dažnas šalutinis poveikis:

- skausmas;

- bėrimas;
- dilgėlinė;
- galvos nusvirimas (kai smakras nusileidęs kaklo link);
- pilvo skausmas;
- įtaiso pratekėjimas;
- pūslės ant burnos arba liežuvio;
- akies voko ir baltymo patinimas arba paraudimas;
- nervingumas;
- pilvo arba žarnyno veiklos sutrikimai.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Brineura?**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakonų ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti statmenai šaldiklyje (nuo –25 °C iki –15 °C). Transportuoti ir paskirstyti užšaldytą (nuo –85 °C iki –15 °C). Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atšildytą Brineura ir praplovimo tirpalą reikia vartoti iškart. Vaistą galima ištraukti iš neatidarytų flakonų tik prieš pat vartojimą. Jei vartoti iškart negalima, neatidarytus Brineura ar praplovimo tirpalo flakonus reikia laikyti 2–8 °C temperatūroje ir suvartoti per 24 valandas.

Tirpalas išsaugo stabilias chemines ir fizines savybes kambario temperatūroje iki 12 val. (19–25 °C). Mikrobiologiniu požiūriu atidaryti flakonai arba švirkštuose laikomas vaistas turi būti nedelsiant suvartojamas. Jei vaistas nevartojamas iškart, vartotojas pats atsako už tinkamą saugojimo laiką ir sąlygas iki vartojimo.

Jūsų gydytojas arba vaistininkas yra atsakingas už šio vaisto laikymą. Jie taip pat yra atsakingi už tinkamą nesuvartoto Brineura išmetimą.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Brineura sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra cerliponazė alfa. Kiekviename Brineura flakone yra 150 mg cerliponazės alfa 5 ml tirpale. Viename infuzinio tirpalo ml yra 30 mg cerliponazės alfa.
- Pagalbinės Brineura ir praplovimo tirpalo medžiagos yra dinatrio fosfatas heptahidratas, natrio - divandenilio fosfatas monohidratas, natrio chloridas, kalio chloridas, magnio chloridas heksahidratas, kalcio chloridas dihidratas, injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių Brineura sudėtyje yra natrio“).

### **Brineura išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Brineura ir praplovimo skystis yra infuziniai tirpalai. Tirpalai yra skaidrūs arba šiek tiek keičiantys spalvą, bespalviai arba blyškiai gelsvi; Brineura tirpale gali pasitaikyti plonų peršviečiamų skaidulų arba neskaidrių dalelių.

Pakuotės dydis: 3 flakonai (du Brineura flakonai ir vienas praplovimo tirpalo flakonas), kiekviename jų yra 5 ml tirpalo.



**Registruotojas ir gamintojas**  
BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.- {mėnesio} mėn.**

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

#### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

#### **IV Priedas**

**Europos vaistų agentūros išvados dėl registracijos išimtinėmis sąlygomis**

## **Europos vaistų agentūros išvados dėl**

- **Registracijos išimtinėmis sąlygomis**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti registraciją išimtinėmis sąlygomis.