

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brineura 150 mg šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs Brineura flakons satur 150 mg cerliponāzes alfa* 5 ml šķīduma.

Katrs mililitrs šķīduma infūzijai satur 30 mg cerliponāzes alfa (*cerliponase alfa*).

*Cerliponāze alfa tiek iegūta zīdītāju Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons satur 44 mg nātrija 5 ml šķīduma.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs līdz viegli opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, kurā dažreiz var būt plānas caurspīdīgas šķiedras vai necaurspīdīgas daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Brineura ir paredzēts 2. tipa neironu ceroīdās lipofuscinozes (CLN2) slimības, ko sauc arī par tripeptidil-peptidāzes 1 (TPP1) deficītu, ārstēšanai.

4.2 Devas un lietošanas veids

Brineura drīkst ievadīt tikai apmācīts veselības aprūpes speciālists, kam ir zināšanas par intracerebroventrikulāru ievadīšanu veselības aprūpes iestādēs.

Devas

Ieteicamā deva ir 300 mg cerliponāzes alfa, ko ievada reizi divās nedēļās intracerebroventrikulāras infūzijas veidā.

Pacientiem, kas jaunāki par 2 gadiem, ir ieteiktas zemākas devas. Skatīt sadaļu par pediatriko populāciju.

Pacientu premedikācija ar antihistamīniem un ar vai bez pretvīrusa līdzekļiem ir ieteikta 30–60 minūtes pirms infūzijas uzsākšanas.

Ilgtermiņa ārstēšanas laikā ir regulāri jāveic klīniskā izvērtēšana par to, vai ieguvums ir uzskatāms par lielāku nekā iespējamais risks konkrētajam pacientam.

Devas pielāgošana

Pacientiem, kas varētu nepanest infūziju, var būt nepieciešams apsvērt devas pielāgošanu. Devu var samazināt par 50% un/vai samazināt infūzijas ātrumu.

Ja infūziju pārtrauc paaugstinātas jutības reakcijas dēļ, tā ir jāatsāk ar infūzijas ātrumu, kas ir aptuveni uz pusi mazāks par sākotnējo infūzijas ātrumu, pie kura notika paaugstinātas jutības reakcija.

Infūzija ir jāpārtrauc un/vai ātrums ir jāsamazina pacientiem, kuriem pēc ārstējošā ārsta uzskata infūzijas laikā var būt palielināts intrakraniālais spiediens, par ko liecina tādi simptomi kā galvassāpes, slikta dūša, vemšana vai samazināts apziņas stāvoklis. Šie piesardzības pasākumi ir īpaši svarīgi pacientiem, kas ir jaunāki par 3 gadiem.

Pediatriskā populācija

Brineura drošums un efektivitāte bērniem, kas jaunāki par 3 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Par bērniem, kuru vecums ir 2 gadi, ir pieejami ierobežoti dati, un par bērniem, kas ir jaunāki par 2 gadiem, klīniskie dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu). Devas, kas ieteiktas bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem, ir noteiktas pēc smadzeņu masas.

Ārstēšana ar Brineura tika uzsākta klīniskajos pētījumos bērniem vecumā no 2 līdz 8 gadiem. Dati par pacientiem, kas ir vecāki par 8 gadiem, ir ierobežoti. Individuāliem pacientiem ārstēšana ir jāpamato ar ieguvumu un risku, ko izvērtē ārsts.

Devas tiek noteiktas pēc pacienta vecuma ārstēšanas laikā, un attiecīgi jāpielāgo (skatīt 1. tabulu). Pacientiem, kas jaunāki par 3 gadiem, ieteiktā deva tiek noteikta, pamatojoties uz devām, kas lietotas pašreiz notiekošā klīniskajā pētījumā 190-203, skatīt 5.1. apakšpunktu.

1. tabula: Brineura deva un tilpums

Vecuma grupas	Kopējā deva, ko ievada reizi divās nedēļās (mg)	Brineura šķīduma tilpums (ml)
no dzimšanas līdz < 6 mēnešiem	100	3,3
no 6 mēnešiem līdz < 1 gadam	150	5
no 1 gada līdz < 2 gadiem	200 (pirmās 4 devas) 300 (turpmākās devas)	6,7 (pirmās 4 devas) 10 (turpmākās devas)
2 gadi un vecāki	300	10

Lietošanas veids

Intracerebroventrikulārai lietošanai.

Pirms rīkošanās ar zālēm vai to ievadīšanas ir jāievēro piesardzības pasākumi

Sagatavošanas un ievadīšanas laikā ir stingri jāievēro aseptiska tehnika.

Brineura un skalošanas šķīdumu drīkst ievadīt tikai intracerebroventrikulāri. Katrs Brineura un skalošanas šķīduma flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

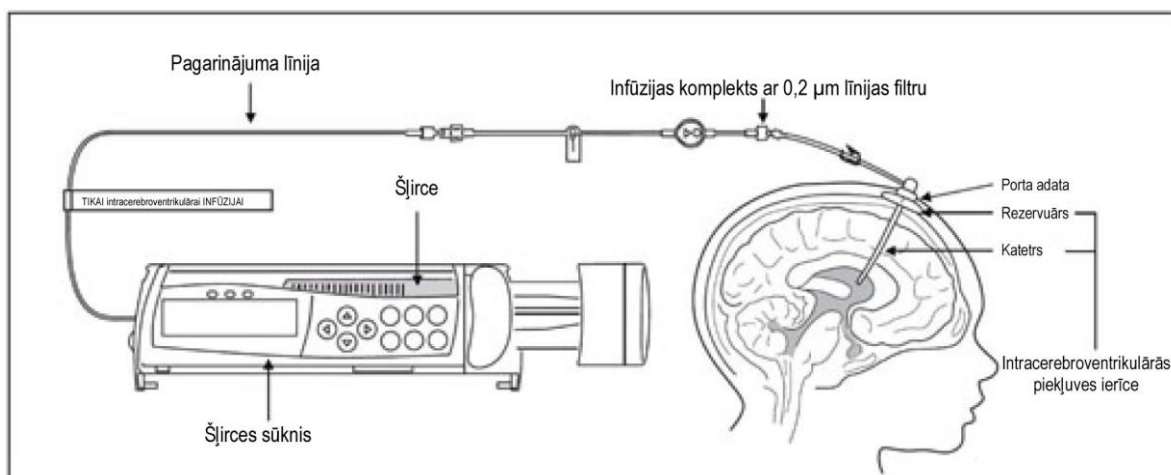
Brineura ievada smadzeņu šķīdumā ar infūziju caur ķirurģiski implantētu rezervuāru un katetru (intracerebroventrikulārās piekļuves ierīce). Intracerebroventrikulārās piekļuves ierīce ir jāimplantē pirms pirmās infūzijas. Implantētajai intracerebroventrikulārās piekļuves ierīcei ir jābūt piemērotai terapeitiskai zāļu ievadīšanai galvas smadzeņu ventrikulos.

Pēc Brineura infūzijas ar aprēķināto skalošanas šķidruma daudzumu ir jāizskalo infūzijas piederumi, ieskaitot intracerebroventrikulārās piekļuves ierīci, lai pilnībā ievadītu Brineura un saglabātu intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces caurlaidību (skatīt 6.6. apakšpunktu). Brineura un skalošanas šķidruma flakoni pirms ievadīšanas ir jāatkausē. Brineura un skalošanas šķidruma infūzijas ātrums ir 2,5 ml/stundā. Kopējais infūzijas laiks, ieskaitot Brineura un nepieciešamo skalošanas šķidrumu, ir aptuveni 2 līdz 4,5 stundas atkarībā no devas un ievadītā tilpuma.

Brineura intracerebroventrikulāra infūzija

Ievadiet Brineura **pirms** skalošanas šķidruma.

1. Marķējiet infūzijas līniju ar uzrakstu „tikai intracerebroventrikulārai infūzijai”.
2. Pievienojiet šļirci, kas satur Brineura, pie pagarinājuma līnijas, ja tā tiek lietota. Pretējā gadījumā pievienojiet šļirci pie infūzijas komplekta. Infūzijas komplektam ir jābūt aprīkotam ar 0,2 µm līnijas filtru. Skatīt 1. attēlu.
3. Uzpildiet infūzijas piederumus ar Brineura.
4. Apskatiet skalpu, vai nav vērojamas pazīmes, ka intracerebroventrikulārās piekļuves ierīcei ir sūce vai defekts, un vai nav infekcijas pazīmes (skalpa pietūkums, eritēma, šķidruma ekstravazācija vai skalpa izspiešanās vietā ap intracerebroventrikulārās piekļuves ierīci vai virs tās). Neievadiet Brineura, ja ir akūta intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces sūce, ierīces kļūme vai ar ierīci saistīta infekcija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktus).
5. Ar aseptisku metodi sagatavojiet skalpu intracerebroventrikulārai infūzijai atbilstoši iestādes aprūpes standartiem.
6. Ievadiet porta adatu intracerebroventrikulārās piekļuves ierīcē.
7. Pievienojiet atsevišķu tukšu sterilu šļirci (ne lielāku par 3 ml) porta adatai. Ievelciet 0,5 ml – 1 ml smadzeņu šķidruma, lai pārbaudītu intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces caurlaidību.
 - **Neievadiet smadzeņu šķidrumu atpakaļ intracerebroventrikulārās piekļuves ierīcē.** Smadzeņu šķidruma paraugi ir regulāri jānosūta infekcijas monitoringam (skatīt 4.4. apakšpunktu).
8. Pievienojiet infūzijas komplektu porta adatai (skatīt 1. attēlu).
 - Nostipriniet piederumus atbilstoši iestādes aprūpes standartiem.
9. Novietojiet šļirci, kas satur Brineura, šļirces sūknī un ieprogramējiet sūkni ievadīt infūziju ar ātrumu 2,5 ml stundā.
 - Ieprogramējiet sūkni izdot skaņas brīdinājumu uz visjutīgākajiem spiediena, ātruma un tilpuma ierobežojumu iestatījumiem. Sīkāku informāciju skatīt šļirces sūkņa ražotāja ekspluatācijas rokasgrāmatā.
 - **Neievadīt kā bolus vai manuālu injekciju.**
10. Uzsāciet Brineura infūziju ar ātrumu 2,5 ml stundā.
11. Periodiski apskatiet infūzijas sistēmu infūzijas laikā, lai pamanītu sūces vai ievadīšanas kļūmi.
12. Pēc infūzijas beigām pārliedcinieties, ka „Brineura” šļirce šļirces sūknī ir tukša. Atvienojiet un noņemiet tukšo šļirci no sūkņa un atvienojiet no caurulītēm. Izmetiet tukšo šļirci atbilstoši vietējām prasībām.



1. attēls: Infūzijas sistēmas uzstādīšana

Skalošanas šķīduma intracerebroventrikulārā infūzija

Ievadiet pievienoto skalošanas šķīdumu **pēc** Brineura infūzijas beigām.

1. Pievienojiet šļirci, kas satur aprēķināto skalošanas šķīduma tilpumu, pie infūzijas piederumiem (skatīt 6.6. apakšpunktu).
2. Ievietojiet šļirci, kas satur skalošanas šķīdumu, šļirces sūkņī un ieprogramējiet sūkni ievadīt šķīdumu ar ātrumu 2,5 ml stundā.
 - Ieprogramējiet sūkni izdot skaņas brīdinājumu uz visjutīgākajiem spiediena, ātruma un tilpuma ierobežojumu iestatījumiem. Sīkāku informāciju skatīt šļirces sūkņa ražotāja ekspluatācijas rokasgrāmatā.
 - **Neievadīt kā bolus vai manuālu injekciju.**
3. Uzsāciet skalošanas šķīduma infūziju ar ātrumu 2,5 ml stundā.
4. Periodiski apskatiet infūzijas piederumus infūzijas laikā, lai pamanītu sūces vai ievadīšanas kļūmi.
5. Pēc infūzijas beigām pārliecinieties, ka „skalošanas šķīduma” šļirce šļirces sūkņī ir tukša. Atvienojiet un noņemiet tukšo šļirci no sūkņa un atvienojiet no infūzijas līnijas.
6. Noņemiet porta adatu. Viegli piespiediet un apsaitējiet infūzijas vietu atbilstoši iestādes aprūpes standartiem.
7. Infūzijas piederumus, adatas, neizmantotos šķīdumus un citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumus Brineura un skalošanas šķīduma sagatavošanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Dzīvību apdraudoša anafilaktiska reakcija pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, ja atkārtota zāļu ievadīšana ir nesekmīga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CLN2 pacienti ar ventrikulo-peritoneāliem šuntiem.

Brineura nedrīkst ievadīt, ja ir pazīmes par akūtu intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces sūci, ierīces bojājumu vai ar ierīci saistītu infekciju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar ierīci saistītās komplikācijas

Brineura ir jāievada, izmantojot aseptisko tehniku, lai samazinātu infekcijas risku. Klīniskajos pētījumos tika novēroti ar intracerebroventrikulārās piekļuves ierīci saistītās infekcijas. Šajos gadījumos tika ievadītas antibiotikas, intracerebroventrikulārās piekļuves ierīce tika nomainīta, un tika turpināta ārstēšana ar Brineura.

Veselības aprūpes speciālistiem pirms katras infūzijas ir jāpārbauda skalps, lai noteiktu, vai āda nav bojāta, un pārliecinātos, ka intracerebroventrikulārās piekļuves ierīce ir darba kārtībā. Pirms Brineura infūzijas uzsākšanas ir jāveic infūzijas vietas un caurlaidības pārbaude, lai noteiktu intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces sūci un/vai bojājumu (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Var būt nepieciešama konsultācija ar neiroķirurgu, lai apstiprinātu ierīces nevainojamo stāvokli. Ārstēšana ar Brineura ir jāpārtrauc, ja ir notikusi ierīces kļūme, un pirms sekojošām infūzijām var būt nepieciešama piekļuves ierīces nomaiņa.

Ar intracerebroventrikulārās piekļuves ierīci saistīto komplikāciju gadījumā skatiet ražotāja marķējumu, lai saņemtu turpmākos norādījumus.

Pacientiem, kam ir tieksme uz komplikācijām no intracerebroventrikulāro zāļu ievadīšanas, ieskaitot pacientus ar obstruktīvo hidrocefālu, ir jāievēro piesardzība.

Klīniskā un laboratoriskā novērošana

Pirms infūzijas uzsākšanas, periodiski infūzijas laikā un pēc infūzijas veselības aprūpes iestādē ir jānovēro vitālās pazīmes. Pēc infūzijas beigām klīniski jānovērtē pacienta stāvoklis un var būt nepieciešams veikt novērošana ilgāku laiku, ja klīniski ieteikts, it īpaši pacientiem, kas jaunāki par 3 gadiem.

Infūzijas laikā pacientiem ar bradikardiju, sirds vadīšanas traucējumiem vai strukturālu sirds slimību ir jāveic novērošana ar elektrokardiogrammu (EKG), jo dažiem pacientiem ar CLN2 slimību var attīstīties vadīšanas traucējumi vai sirds slimība. Pacientiem ar normālu sirds stāvokli 12 novadījumu EKG novērtējumi ir jāveic reizi 6 mēnešos.

Smadzeņu šķidruma paraugi ir regulāri jānosūta pārbaudēm, lai noteiktu subklīniskas ierīces infekcijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos ārstēšanas uzsākšanas brīdī nebija iekļauts neviens pacients ar progresējušu slimību un nav pieejami klīniskie dati par bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem. Pacientiem ar progresējušu CLN2 slimību un jaundzimušajiem var būt pazemināta hematoencefaliskās barjeras integritāte. Nav zināms, kādu ietekmi varētu izraisīt iespējamā palielinātā zāļu iedarbība uz perifēriju.

Anafilakse

Klīniskajos pētījumos ar Brineura nav ziņots par anafilaksi, tomēr anafilakses risku nevar izslēgt. Veselības aprūpes speciālistiem ir jāapzinās iespējamie anafilakses simptomi, kā vispārīga nātrene, nieze vai pietvīkums, lūpu, mēles un/vai uvulas pietvīkums, dispneja, bronhospazmas, stridors, hipoksēmija, hipotonija, sinkope vai urīna nesaturēšana. Piesardzībai, ievadot Brineura, ir jābūt ātri pieejamam piemērotam medicīniskajam atbalstam. Ja notiek anafilakse, veicot atkārtotu ievadīšanu, ir jāievēro piesardzība.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 44 mg nātrija katrā Brineura un skalošanas šķīduma flakonā. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Cerliponāze alfa ir rekombinants cilvēka proteīns un tā sistēmiskā iedarbība ir ierobežota intracerebroventrikulāras ievades dēļ, tāpēc ir mazticams, ka varētu notikt mijiedarbība starp cerliponāzi alfa un zālēm, kas tiek metabolizētas ar citohroma P450 enzīmiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Brineura lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar Brineura nav veikti. Nav zināms, vai Brineura var radīt kaitējumu embrijam, ievadot to grūtniecības laikā, un nav zināms, vai tas var ietekmēt reproduktīvās spējas. Brineura ievadīšanu grūtniecības laikā drīkst veikt tikai tad, ja pēc tā ir absolūta vajadzība.

Barošana ar krūti

Nav datu par cerliponāzes alfa atrašanos cilvēka pienā, cerliponāzes alfa iedarbību uz bērnu, kas tiek barots ar krūti, vai cerliponāzes alfa ietekmi uz laktāciju. Terapijas laikā ar Brineura, barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Ar cerliponāzi alfa nav veikti fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem vai cilvēkiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par Brineura ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītā nevēlamās blakusparādības tika izvērtētas 24 pacientiem ar CLN2 slimību, kas klīniskajos pētījumos līdz pat 141 nedēļu ilgi saņēma vismaz vienu Brineura devu. Visbiežākās (>20%) nevēlamās blakusparādības, kādas novēroja Brineura klīniskajos pētījumos, iekļāva drudzi, zemu proteīnu līmeni smadzeņu šķidrumā, novirzes EKG rādītājos, vemšanu, augšējo elpceļu infekcijas un paaugstinātu jutību. Nevienam pacientam nevēlamo notikumu dēļ ārstēšana netika pārtraukta.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Zemāk uzskaitītās novērotās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasei un sastopamības biežumam un definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/10\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula: Ar Brineura novēroto nevēlamo blakusparādību biežums

MedDRA Orgānu sistēmas klase	MedDRA ieteiktais termins	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija Konjunktivīts Ar ierīci saistītās infekcijas ^a	Ļoti bieži Bieži Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība	Ļoti bieži
Psihiskie traucējumi	Aizkaitinātība	Ļoti bieži
Sirds funkcijas traucējumi	Bradikardija	Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Konvulsiju gadījumi ^b Galvassāpes Smadzeņu šķidruma pleocitoze Nokarenās galvas sindroms	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana Vēdera sāpes Mutes gļotādas čūlas Mēles čūlas Kuņģa-zarnu trakta traucējums	Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Nātrene	Bieži Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija ^c Nervozitāte Sāpes	Ļoti bieži Bieži Bieži
Izmeklējumi	Paaugstināts proteīnu līmenis smadzeņu šķidrumā Novirzes EKG rādītājos Samazināts proteīnu līmenis smadzeņu šķidrumā	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži
Problēmas ar izstrādājumu	Problēma ar ierīci: Ierīces sūce Ierīces oklūzija ^d Ierīces izkustēšanās no vietas ^e Problēmas ar adatu ^f	Bieži Bieži Nav zināmi Ļoti bieži

^a*Propionibacterium acnes, staphylococcus epidermis*

^bAtoniski krampji, kloniskas konvulsijas, pēkšņi kritieni, epilepsija, ģeneralizēti toniski-kloniski krampji, miokloniska epilepsija, parciāli krampji, mazās lēkmes epilepsija, krampji, krampju klasteris un *status epilepticus*

^cPireksija apvienoti ietver ieteiktos terminus „pireksija” un „paaugstināta ķermeņa temperatūra”

^dKatetra plūsmas obstrukcija

^eIerīces izkustēšanās nenotika klīniskajos pētījumos

^fInfūzijas adatas izkustēšanās

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Konvulsijas

Konvulsijas ir bieža CLN2 slimības izpausme un ir sagaidāms, ka tās būs šajā populācijā. Pavisam 23 (96%) pacientu, kas saņēma cerliponāzi alfa, bija notikums, kas atbilda standartizētam MedDRA konvulsiju vaicājumam. Visbiežāk ziņotie konvulsiju gadījumi ietvēra krampjus, epilepsiju un ģeneralizētus toniski-kloniskus krampjus. Kopējā konvulsiju notikumu proporcija, kam bija laika saistība ar cerliponāzes alfa ievadīšanu, bija 17% un tās bija vieglas līdz vidējas pakāpes, 1. vai 2. smaguma pakāpes. Kopā 6% no visiem konvulsiju notikumiem tika uzskatīti par saistītiem ar cerliponāzi alfa un bija vieglas līdz smagas pakāpes, 1.–4. pakāpes pēc CTCAE skalas. Konvulsijas tika novērstas ar standarta pretkonvulsiju terapijām, un neizraisīja Brineura ārstēšanas pārtraukšanu.

Paaugstināta jutība

Paaugstināta jutība tika ziņota 14 pacientiem no 24 (58%), kas tika ārstēti ar Brineura. Smagas (3. pakāpes pēc CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events* skalas) paaugstinātas jutības reakcijas notika trīs pacientiem un neviens pacients nepārtrauca ārstēšanu. Visbiežākā izpausme ietvēra pireksiju ar vemšanu, pleocitozi un aizkaitinātību, kas nav atbilstoša klasiskai imūnsistēmas mediētai paaugstinātai jutībai. Šīs nevēlamās blakusparādības tika novērotas Brineura infūzijas laikā vai 24 stundas pēc tās, un tās netraucēja ārstēšanu. Simptomi izzuda pēc kāda laika vai arī ievadot pretzāļu līdzekļus, antihistamīnus un/vai glikokortikosteroīdus.

Imūngenitāte

Pretzāļu antivielas (ADA – *anti-drug antibodies*) tika noteiktas gan serumā, gan smadzeņu šķidrumā attiecīgi 79% un 21% pacientu, kas tika ārstēti ar cerliponāzi alfa līdz 107 nedēļām. Zāļu specifiskās neitralizējošās antivielas (NAb – *drug-specific neutralizing antibodies*), kas spēj inhibēt receptoru mediēto cerliponāzes alfa uzņemšanu šūnās, netika noteiktas smadzeņu šķidrumā. Netika novērota saistība starp seruma vai smadzeņu šķidruma ADA titru un paaugstinātas jutības biežumu vai smagumu. Pacienti, kuriem radās vidējas pakāpes paaugstinātas jutības nevēlamās blakusparādības, tika testēti uz zālēm specifiskiem IgE, un rezultāti bija negatīvi. Netika novērota saistība starp augstāku ADA titru un efektivitātes mērījumu samazinājumu. Netika novērota seruma vai smadzeņu šķidruma ADA iedarbība attiecīgi uz plazmas vai smadzeņu šķidruma farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Pašreiz notiekošā pētījumā ir dokumentēta pieredze ar diviem pacientiem, kuru vecums ir 2 gadi un kas saņēma ārstēšanu ar Brineura 300 mg reizi divās nedēļās (skatīt 5.1. apakšpunktu). Abi pacienti ir saņēmuši 8 infūzijas un kopējais Brineura drošuma profils šiem jaunākiem pacientiem atbilst drošuma profilam, ko novēro vecākiem bērniem. Pašreiz nav pieejama klīniskā pieredze ar Brineura bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Informācija nav pieejama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi, ATĶ kods: A16AB17.

Darbības mehānisms

Cerliponāze alfa ir cilvēka tripeptidil-peptidāzes-1 (rhTPP1) rekombinantā forma. Cerliponāze alfa ir proteolītisks neaktīvs proenzīms (zimogēns), kas tiek aktivizēts lizosomās. Mērķa šūnas uzņem cerliponāzi alfa un pārvieto to uz lizosomām ar katjonu neatkarīgo mannīta-6-fosfāta receptoru (CI-MPR, ko sauc arī par M6P/IGF2 receptoru). Cerliponāze alfa glikozilācijas profils izraisa pastāvīgu uzņemšanu šūnās un nonākšanu lizosomās, kur tas tiek aktivizēts.

Aktivētais proteolītiskais enzīms (rhTPP1) no mērķa proteīna N-gala atšķēļ tripeptīdus bez zināma substrāta specifiskuma. Nepietiekams TPP1 līmenis izraisa CLN2 slimību, kas noved pie neurodeģenerācijas, neiroloģisko funkciju zuduma un nāves bērnībā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Brineura drošumu un efektivitāti izvērtēja atvērtā, devas paaugstināšanas klīniskajā pētījumā (190-201) un pašreiz notiekošā ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā (190-202) pacientiem ar CLN2 slimību, salīdzinot ar neārstētiem pacientiem ar CLN2 slimību no dabiskās vēstures datubāzes (dabiskās vēstures kontrolgrupa). Šajos pētījumos izmanto motorikas un valodas sfērām paredzēto slimībai specifiskās klīniskā vērtējuma apvienoto skalu (skatīt 3. tabulu), lai novērtētu slimības progresēšanu. Katra sfēra aptver rezultātu no 3 (vispārīgi normāls) līdz 0 (izteikti traucējumi), ar kopējo iespējamo rezultātu 6, vienību samazinājumam atbilstot kritiskajiem notikumiem iepriekš iegūto staigāšanas un valodas funkciju zaudēšanā.

3. tabula: CLN2 klīniskā novērtējuma skala

Sfēra	Rezultāts	Novērtējums
Motorika	3	Vispārīgi normāla gaita. Nav izteiktas ataksijas, nav patoloģisku kritienu.
	2	Neatkarīga gaita, ko definē spēja noiet bez atbalsta 10 soļus. Būs acīmredzama nestabilitāte, un var būt neregulāri kritieni.
	1	Vajadzīga ārēja palīdzība staigāšanai vai arī spēj tikai rāpot.
	0	Vairs nespēj staigāt vai rāpot.
Valoda	3	Acīmredzami normāla valoda. Saprātīga un vispārīgi atbilstoša vecumam. Vēl nav novērota pasliktināšanās.
	2	Valoda ir kļuvusi atpazīstami ar novirzi no normas: daži saprātīgi vārdi, var veidot īsus teikumus, lai nodotu idejas, lūgumus vai vajadzības. Šis rezultāts apzīmē pasliktinājumu no iepriekš sasniegtās spējas līmeņa (no individuālā maksimuma, ko sasniedza bērns).
	1	Ar grūtībām saprotams. Daži saprātīgi vārdi.
	0	Nav saprātīgu vārdu vai vokalizācijas.

Pavisam 24 pacienti vecumā no 3 līdz 8 gadiem tika ārstēti ar Brineura, reizi divās nedēļās ievadot 300 mg. Pētījumā 190-201 23 pacienti tika ārstēti 48 nedēļas (1 pacients izstājās pēc 1 nedēļas, jo nespēja turpināt veikt pētījuma procedūras). Vidējais sākumstāvokļa CLN2 rezultāts bija 3,5 (standartnovirze (SN) bija 1,20) ar diapazonu no 1 līdz 6; netika pētīts neviens pacients ar progresējušu slimību (iekļaušanas kritērijs: viegli vai mēreni progresējusi CLN2 slimība). Visi 23 pacienti pabeidza pētījumu 190-201 un turpināja pašreiz notiekošo pagarinājuma pētījumu 190-202, saņemot ārstēšanu ar Brineura 300 mg reizi divās nedēļās ilgākais līdz 124 nedēļām.

Rezultāti no pētījumiem 190-201 un 190-202 tika salīdzināti ar dabiskās vēstures kontrolgrupu, kas ietvēra pacientus, kuri atbilda iekļaušanas kritērijiem pētījumos 190-201 un 190-202. Rezultāti no dabiskās vēstures kontrolgrupas demonstrēja, ka CLN2 slimība ir ātri progresējoša neurodeģeneratīva slimība ar paredzamu motorikas un valodas funkciju pasliktināšanos un paredzamo vidējo pasliktināšanās ātrumu CLN2 rezultātā par 2 punktiem katrās 48 nedēļās.

Ārstēšanas efekts pacientiem, kas saņēma Brineura, tika novērtēts, izmantojot CLN2 klīniskās novērtēšanas skalu, un rezultāti tika salīdzināti ar paredzamo pasliktināšanos par 2 punktiem katrās 48 nedēļās dabiskās vēstures kontrolgrupā. Pētījumā 190-201 20 pacienti no 23 (87%), kas saņēma Brineura 48 nedēļas, nebija

neapturētā 2 punktu pasliktināšanās neārstētajā pacientu populācijā ($p=0,0002$, binomiāls tests, pieņemot $p_0 = 0,50$). Pavisam 15 no 23 pacientiem (65%) uzrādīja vispārējo nepasliktināšanos CLN2 rezultātā neatkarīgi no sākumstāvokļa rādītāja, un 2 no šiem 15 pacientiem rezultāts palielinājās par vienu punktu ārstēšanas perioda laikā. Pieciem pacientiem novēroja viena punkta pasliktināšanos, un 3 pacientiem novēroja 2 punktu pasliktināšanos.

Pētījumā 190-201 vidējais pasliktināšanās ātrums pacientiem, kas tika ārstēti ar Brineura, ievadot 300 mg reizi divās nedēļās, bija 0,40 punkti 48 nedēļu laikā. Salīdzinot ar paredzamo pasliktināšanās ātrumu, pamatojoties uz dabisko vēsturi, pētījuma rezultāti bija statistiski nozīmīgi ($p < 0,0001$) (skatīt 4. tabulu). Novērotā ārstēšanas efektivitāte tika uzskatīta par klīniski būtiski, ņemot vērā neārstētas CLN2 slimības dabisko vēsturi.

4. tabula: 0 līdz 6 punktu motorikas-valodas CLN2 klīniskās vērtēšanas skala: pasliktināšanās ātrums 48 nedēļu laikā (ārstēšanai paredzētā (ITT – *Intent to Treat*) populācija)

Pasliktināšanās ātrums (punkti/48 nedēļas) ^a	Kopumā (n = 23)	p vērtība ^b
Vidēji (SN)	0,40 (0,809) ^c	<0,0001
Mediāni	0,00	
Min., maks.	-0,88; 2,02	
95% TI robežas	0,05; 0,75	

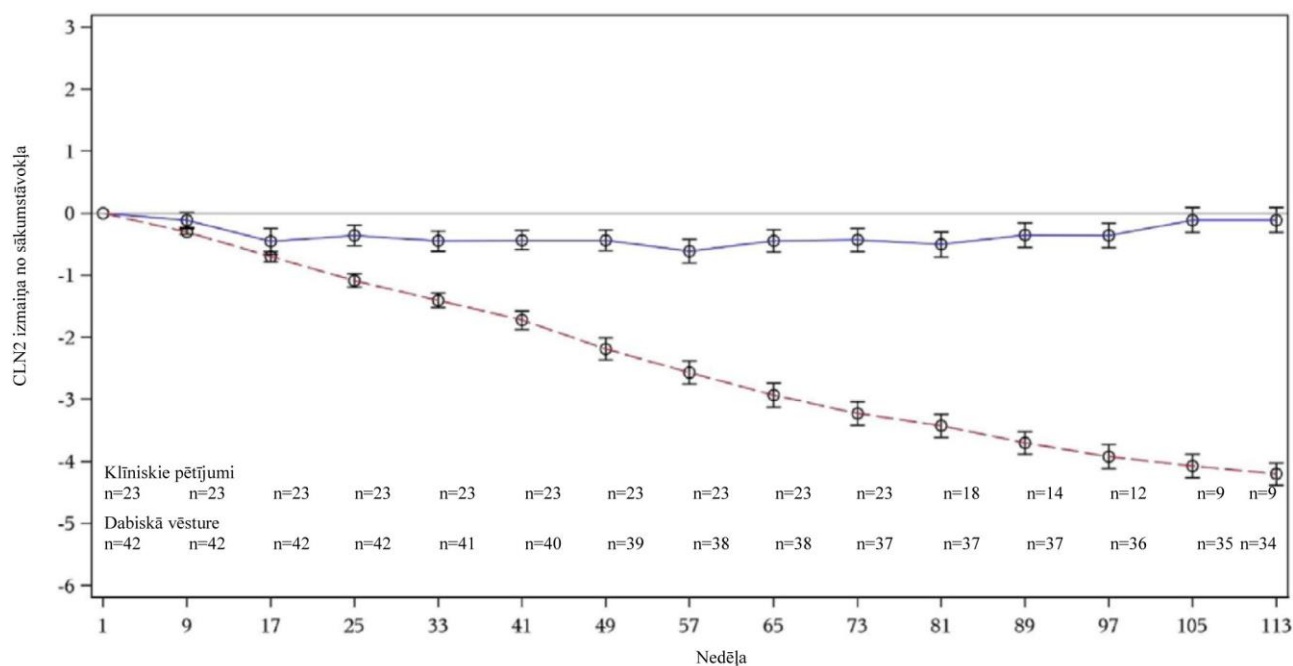
^a Pacienta pasliktināšanās ātrums 48 nedēļu periodā: (sākumstāvokļa CLN2 rezultāts – pēdējais CLN2 rezultāts) / (laiks, kas pagājis 48 nedēļu vienībās)

^b p vērtība ir balstīta uz 1 parauga T-testu, salīdzinot pasliktināšanās ātrumu ar vērtību 2

^c Pozitīvs skaitlis norāda uz klīnisko pasliktināšanos; negatīvs skaitlis norāda uz klīnisko uzlabošanos

Pašreiz notiekošajā pētījumā 190-202 (uz 2016. gada 3. jūniju) pasliktināšanās ātrums pacientiem, kas tiek ārstēti ar Brineura, salīdzinot ar dabiskās vēstures kontrolgrupu (N=42 pacienti), turpina uzrādīt ārstēšanas efekta noturīgumu (skatīt 2. attēlu).

2. attēls: CLN2 rezultāta vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa (dabiskās vēstures kontrolgrupa salīdzinājumā ar pacientiem, kas ārstēti ar Brineura, 300 mg reizi divās nedēļās)



Vertikālās joslas parāda vidējās vērtības standartklūdu
 Nepārtrauktā līnija: klīniskie pētījumi 190-201 un 190-202
 Pārtrauktā līnija: 190-901 dabiskās vēstures kontrolgrupa

Redzes un krampju rezultāti, apvienojot ar CLN2 rezultātu (motorā un valodas sfēra), saglabājās stabili. MR attēlveides volumetrijas mērījumi uzrāda samazinātu zuduma ātrumu.

Pediatriskā populācija

Ārstēšanu bērniem ir svarīgi uzsākt pēc iespējas jaunākā vecumā, lai gan pacienti, kas bija jaunāki par 3 gadiem, netika iekļauti pivotālajā pētījumā.

Pētījums 190-203 ir pašreiz notiekošs atklātais klīniskais pētījums, kurā izvērtē zāļu drošumu un efektivitāti pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam. Devas tika noteiktas saskaņā ar smadzeņu masas atšķirību vērtību analīzi bērniem, kas bija jaunāki par 3 gadiem. Līdz šim drošuma rezultāti jaunākiem pacientiem atbilst drošuma profilam, kas novērots vecākiem bērniem. Pašreiz nav pieejama klīniskā pieredze ar Brineura bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Brineura pētījumu rezultātus vienā vai vairākās ar CLN2 slimās pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Cerliponāzes alfa farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar CLN2 slimību, kas saņēma 300 mg intracerebroventrikulāras infūzijas aptuveni 4,5 stundu laikā reizi divās nedēļās.

Visi farmakokinētiskie parametri bija līdzīgi pēc sākotnējās infūzijas 1. dienā un sekojošām infūzijām 5. nedēļā un 13. nedēļā, liecinot, ka nenotiek novērojama cerliponāzes alfa uzkrāšanās vai no laika atkarīga FK smadzeņu šķidrumā vai plazmā, ievadot 300 mg reizi divās nedēļās. Farmakokinētiskie rādītāji smadzeņu šķidrumā tika novērtēti 17 pacientiem un apkopoti 5. tabulā zemāk. Cerliponāzes alfa farmakokinētika plazmā tika novērtēta 13 pacientiem, un tikai noteikts mediānais T_{max} 12,0 stundas (kopš infūzijas sākuma), vidējais C_{max} 1,39 µg/ml un vidējais AUC_{0-t} 24,1 µg-stunda/ml. Netika novērota seruma vai smadzeņu šķidruma ADA iedarbība attiecīgi uz plazmas vai smadzeņu šķidruma farmakokinētiku.

5. tabula: Farmakokinētiskās īpašības pēc pirmās 300 mg cerliponāzes alfa intracerebroventrikulārās infūzijas (aptuveni 4 stundu ilgumā) smadzeņu šķidrumā

Rādītājs	Smadzeņu šķidrums (N = 17) Vidēji (SN)
T_{max}^* , h	4,50 [4,25; 5,75]
C_{max} , µg/ml	1490 (942)
AUC_{0-t} , µg-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} izteikts kā laiks kopš ~4 stundu ilgas infūzijas sākuma un uzrādīts kā mediāna [min.; maks.], un noteikts pirmajā parauga ņemšanas laika punktā pēc infūzijas

Izkliede

Aprēķinātais cerliponāzes alfa izklijes tilpums pēc 300 mg ($V_z = 435$ ml) intracerebroventrikulārās infūzijas pārsniedz parasto smadzeņu šķidruma tilpumu (100 ml), kas liek domāt par izplatību audos ārpus smadzeņu šķidruma. Liela smadzeņu šķidruma/plazmas attiecība C_{max} un AUC_{0-t} (attiecīgi aptuveni 1000 un 400) liecina, ka lielākā daļa ievadītās cerliponāzes alfa paliek lokalizēta centrālajā nervu sistēmā. Nav

sagaidāms, ka intracerebroventrikulāra cerliponāzes alfa ievadīšana izraisīs terapeitisku koncentrāciju acī, jo ir ierobežota piekļuve no smadzeņu šķidruma uz skartajām tīklenes šūnām un asins-tīklenes barjeras dēļ.

Eliminācija

Cerliponāze alfa ir proteīns, un ir sagaidāms, ka to metaboliski sašķels peptīdu hidrolīzes ceļā. Tāpēc nav sagaidāms, ka aknu funkcija ietekmēs cerliponāzes alfa farmakokinētiku.

Ekskrēcija

Cerliponāzes alfa renālā eliminācija tiek uzskatīta par nelielu klīrensa ceļu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ierobežoti preklīniskie dati par cerliponāzes alfa drošumu tika iegūti no vienas devas toksicitātes pētījumiem ar pērtiķiem un atkārtotu devu pētījumiem ar takšu šķirnes suņiem ar klasisko vēlīno infantīlo 2. tipa neironu ceroido lipofuscinozi. Šis slimības modelis galvenokārt tika izmantots, lai izpētītu cerliponāzes alfa farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības, bet tā mērķis bija arī izvērtēt vielas toksicitāti. Tomēr rezultāti, kas iegūti šajos pētījumos ar takšu šķirnes suņiem, nevar uzticami paredzēt drošumu cilvēkiem, jo cerliponāzes alfa infūziju režīms bija atšķirīgs un ļoti mainīgs pat vienā pētījumā, jo bija grūtības ar ievietotā katetra sistēmu un nozīmīgām paaugstinātas jutības reakcijām. Turklāt šie pētījumi ietvēra arī ļoti mazu skaitu dzīvnieku, vairums tika pārbaudīti vienas devas grupā, un nebija atbilstošas kontroles. Neklīniskā izstrāde nav pārliecinoša attiecībā uz cerliponāzes alfa klīnisko drošumu. Genotoksicitātes, kancerogenitātes un reproduktīvās toksicitātes izpēte nav veikta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Brineura un skalošanas šķīdums

Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts

Nātrija hlorīds

Kālija hlorīds

Magnija hlorīda heksahidrāts

Kalcija hlorīda dihidrāts

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Atkausēts Brineura un skalošanas šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Zāles drīkst ievilkt tikai no neatvērtiem flakoniem tieši pirms lietošanas. Ja tūlītēja izmantošana nav iespējama, neatvērtie Brineura vai skalošanas šķīduma flakoni ir jāuzglabā 2–8°C temperatūrā un jāizlieto 24 stundu laikā.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte atvērtiem flakoniem ir pierādīta līdz 12 stundām istabas temperatūrā (19–25°C). No mikrobioloģijas viedokļa, atvērti flakoni vai šļircēs esošās zāles ir jāizmanto nekavējoties. Ja zāles netiek izmantotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt saldētavā vertikāli (-25°C līdz -15°C).

Transportēt un izplatīt sasaldētu (-85°C līdz -15°C).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Flakons (I tipa stikls) ar aizbāzni (butilgumija), noņemams vāciņš (polipropilēns) un fiksējoša blīve (alumīnijs). Brineura flakonam ir zaļš noņemams vāciņš, un skalošanas šķīduma flakonam ir dzeltens noņemams vāciņš.

Iepakojuma lielums ir trīs flakoni: divi 10 ml flakoni, kas katrs satur 150 mg cerliponāzes alfa 5 ml šķīduma, un viens 10 ml flakons, kas satur 5 ml skalošanas šķīduma.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Brineura ir jāievada ar infūzijas piederumiem, kuru ķīmiskā un fizikālā saderība ar Brineura un skalošanas šķīdumu ir pierādīta. Brineura ievadīšanai ir jālieto intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces, kas marķētas ar CE zīmi, un zemāk uzskaitītie vai tiem līdzvērtīgi vienreiz lietojamie piederumi.

Intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces, kuru saderība ar Brineura un skalošanas šķīdumu ir pierādīta un kuras lietotas Brineura klīniskajos pētījumos, ir Codman HOLTER RICKHAM un HÖLTER SALMON-RICKHAM rezervuāri, Codman ventrikulu katetrs un Medtronic smadzeņu šķidrums-ventrikulu rezervuārs (ar katetru).

Brineura ir saderīgs ar vienreiz lietojamiem infūziju piederumiem, kas izgatavoti no PVH, PVH (nav DEHP) polietilēna, poliētersulfona (PES), polipropilēna (PP) un PTFE. Brineura klīniskajos pētījumos tika lietoti šādi ar CE zīmi marķēti vienreiz lietojami infūziju piederumi:

- Šļirce: Braun un BD Luer-Lok
- Pagarinājuma komplekts: Fresenius Injectomat® līnija, Alaris CC pagarinājuma komplekts, Vygon Lectro-Cath pagarinājuma caurulīte
- Pagarinājuma komplekts ar 0,2 mikronu filtru: Impromediform GmbH
- Porta adata: Deltec GRIPPER adatas

Sagatavošanās Brineura un skalošanas šķīduma ievadīšanai

Brineura un skalošanas šķīduma pareizai ievadīšanai (skatīt 1. attēlu 4.2. apakšpunktā) ir vajadzīgi sekojoši piederumi (nav iekļauti iepakojumā). Visiem infūzijas piederumiem ir jābūt steriliem. Brineura un skalošanas šķīdums tiek piegādāts un uzglabāts sasaldēts (skatīt 6.4. apakšpunktu).

- Programmējams šļirces sūknis ar atbilstošu ievadīšanas diapazonu, ievadīšanas ātruma precizitāti un brīdinājuma signālu nepareizas ievades vai bloķēšanās gadījumā. Sūknis ir jāieprogramē ievadīt zāles ar nemainīgu ātrumu 2,5 ml/h.
- Divas vienreiz lietojamās šļirces, kas saderīgas ar sūkņa aprīkojumu. Ir ieteikts izmantot šļirci ar tilpumu no 10 līdz 20 ml.
- Divas vienreiz lietojamās hipodermiskās šļirces adatas (21 G; 25,4 mm).
- Viens vienreiz lietojams infūzijas komplekts. Var pievienot pagarinājuma līniju, ja nepieciešams. Ieteicamais garums 150–206 cm (nepārsniedz 400 cm) un iekšējais diametrs 0,1 cm.
- Ir nepieciešams 0,2 µm līnijas filtrs. Līnijas filtrs var būt iestrādāts infūzijas komplektā. Līnijas filtrs ir jānovieto cik vien praktiski iespējams tuvāk porta adai.
- 22. vai mazāka izmēra speciālu (*non-coring*) porta adatu ar ieteicamo garumu 16 mm. Skatīt intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces ražotāja rekomendācijas par porta adatu.
- Viena tukša sterila vienreiz lietojamā šļirce (lai iesūktu smadzeņu šķidrumu caurlaidības pārbaudei).

Atkausējiet Brineura un skalošanas šķīdumu

Atkausējiet Brineura flakonus un skalošanas šķīduma flakonu istabas temperatūrai aptuveni 60 minūtes. **Neatkausējiet** un nesildiet flakonus jebkādā citā veidā. **Nekratiet** flakonus. Atkausēšanas laikā radīsies kondensāts. Ir ieteicams atkausēt flakonus, izņemot tos no kartona kastītes.

Brineura un skalošanas šķīdums ir pilnībā jāatkausē un jāizmanto nekavējoties (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Atkārtoti **nesasaldējiet** flakonus un nesasaldējiet šļirces, kas satur Brineura vai skalošanas šķīdumu.

Pārbaudiet atkausēto Brineura un skalošanas šķīduma flakonus

Pārbaudiet, vai flakoni ir pilnībā atkausēti. Brineura un skalošanas šķīdumam ir jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam. Brineura flakoni var reizēm saturēt plānas caurspīdīgas šķiedras vai necaurspīdīgas daļiņas. Šīs dabiski veidojušās daļiņas ir cerliponāze alfa. Šīs daļiņas tiek atdalītas ar 0,2 µm līnijas filtru bez ievērojamas ietekmes uz Brineura tīrību vai stiprumu.

Skalošanas šķīdums var saturēt daļiņas, kas, flakonu pilnībā atkausējot, izšķīst.

Nelietojiet šķīdumus, ja tie ir mainījuši krāsu vai tajos ir redzamas citas daļiņas.

Ievelciet šļircē Brineura

Marķējiet vienu nelietotu sterilu šļirci ar uzrakstu „Brineura” un pievienojiet šļirces adatu. Noņemiet zaļos noņemamos vāciņus no abiem Brineura flakoniem. Sterilā šļircē, kas marķēta ar “Brineura”, aseptiski ievelciet Brineura šķīduma tilpumu atbilstoši vajadzīgajai devai (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā). Neatšķaidiet Brineura. Nesajauciet Brineura ar jebkurām citām zālēm. Izmetiet adatu un tukšos flakonus atbilstoši vietējām prasībām.

Ievelciet šļircē skalošanas šķīdumu

Nosakiet skalošanas šķīduma tilpumu, kas nepieciešams pilnīgai Brineura ievadīšanai smadzeņu ventrikuliem. Aprēķiniet skalošanas tilpumu, ieskaitot uzpildes tilpumu visiem infūzijas piederumiem, ieskaitot intracerebroventrikulārās piekļuves ierīci.

Marķējiet vienu nelietotu sterilu šļirci ar uzrakstu „skalošanas šķīdums” un pievienojiet šļirces adatu. Noņemiet dzelteno noņemamo vāciņu no skalošanas šķīduma flakona. Sterilā šļircē, kas marķēta ar “skalošanas šķīdums”, aseptiski ievelciet atbilstošu skalošanas šķīduma daudzumu no flakona. Izmetiet adatu un flakonu ar atlikušo šķīdumu atbilstoši vietējām prasībām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1192/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC
GALLI DRIVE FACILITY,
46 GALLI DRIVE, NOVATO,
94949,
Amerikas Savienotās Valstis

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
ĪRIJA

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms BRINEURA ieviešanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar attiecīgās valsts kompetento iestādi par izglītojošo materiālu saturu un formātu, tostarp saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā BRINEURA nonāk tirdzniecībā, visi veselības aprūpes speciālisti, kas ievadīs vai rīkosies ar šīm zālēm, tiktu iepazīstināti ar izglītojošiem materiāliem (t.i., devu noteikšanas un ievadīšanas instrukciju), kuru mērķis ir novērst un/vai mazināt svarīgu noteikto ierīces izmantošanas risku (infekcijas, blokāde, dislokācija) un kas satur šādu informāciju:

- kā uzglabāt BRINEURA;
- ar ierīces lietošanu saistītās komplikācijas (t.i., infekcijas, ierīces sūce un/vai darbības atteice; ierīces integritāte jāapstiprina neiroķirurgam);
- kā sagatavot BRINEURA un skalošanas šķīdumu;
- detalizētu BRINEURA intracerebroventrikulārās infūzijas un skalošanas šķīduma lietošanas (pēc BRINEURA infūzijas pabeigšanas) aprakstu pa posmiem;
- kā uzraudzīt pacientus, kas saņem BRINEURA.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): pētījums 190-501. Lai novērtētu <i>cerliponase alfa</i> ilgtermiņa drošumu, tostarp smagas paaugstinātas jutības reakcijas un anafilakses rašanos, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pētījuma rezultāti, kas balstās uz pietiekamu datu avota, kurš iegūts no pacientu ar 2. tipa neironu ceroīdo lipofuscinozi (CLN2) reģistriem.	Ikgadējie ziņojumi jāiesniedz ikgadējās atkārtotās novērtēšanas ietvaros
Pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PAES): pētījums 190-203. Lai sīkāk novērtētu terapijas efektivitāti, kas izpaužas kā CLN2 attīstības aizkavēšanās motorās un runas funkcijas klīniskajā skalā un sīkāk novērtētu <i>cerliponase alfa</i> drošumu un panesamību, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pētījuma 190-203 rezultāti, ietverot vismaz 5 pacientus, kas jaunāki par 2 gadiem.	Jūlijā 2020

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brineura 150 mg šķīdums infūzijām
cerliponase alfa

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs Brineura flakons satur 150 mg cerliponāzes alfa 5 ml šķīduma (30 mg/ml)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Brineura un skalošanas šķīduma palīgvielas:
nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts;
nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts;
nātrijs hlorīds;
kālijs hlorīds;
magnija hlorīda heksahidrāts;
kalcijs hlorīda dihidrāts;
ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
Divi flakoni ar Brineura
Viens flakons ar skalošanas šķīdumu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai
Atkausēt istabas temperatūrā un izlietot nekavējoties.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intracerebroventrikulārai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Atvērti flakoni vai zāles šļircēs ir jāizlieto nekavējoties. Par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt saldētavā vertikāli ($-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$).

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Transportēt un izplatīt sasaldētu (-85°C līdz -15°C).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1192/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Brineura 150 mg šķīdums infūzijām
cerliponase alfa
Intracerebroventrikulārai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

150 mg/5 ml

6. CITA

Pirms lietošanas atkausēt.
Ievadīt Brineura pirms skalošanas šķīduma.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Skalošanas šķīdums Brineura lietošanai
Intracerebroventrikulārai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml

6. CITA

Pirms lietošanas atkausēt.
Skalošanas šķīdumu ievadīt pēc Brineura ievadīšanas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Brineura 150 mg šķīdums infūzijām *cerliponase alfa*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu.
- Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Brineura un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jums vai Jūsu bērnam tiek ievadīts Brineura
3. Kā Brineura tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Brineura
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Brineura un kādam nolūkam to lieto

Brineura satur aktīvo vielu cerliponāzi alfa, kas pieder zāļu grupai, kuras sauc par enzīmu aizstājterapijām. Tās lieto pacientiem ar 2. tipa neironu ceroīdo lipofuscinozes (CLN2) slimību, ko sauc arī par tripeptidil-peptidāzes-1 (TPP1) deficītu.

Cilvēkiem ar CLN2 slimību nav enzīma TPP1 vai arī viņiem tā ir pārāk maz, un tas izraisa noteiktu vielu, kuras sauc par lizosomālo uzglabāšanas materiālu, uzkrāšanos. Cilvēkiem ar CLN2 slimību šīs vielas uzkrājas noteiktās ķermeņa daļās, galvenokārt smadzenēs.

Kā Brineura darbojas

Šīs zāles aizstāj trūkstozo enzīmu TPP1, kas samazina lizosomālo uzglabāšanas materiālu uzkrāšanos. Šīs zāles iedarbojas, palēninot slimības progresēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Jums vai Jūsu bērnam tiek ievadīts Brineura

Jūs nedrīkstat saņemt Brineura

- Ja Jums vai Jūsu bērnam ir dzīvību apdraudoša alerģiska reakcija pret cerliponāzi alfa vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu un reakcijas atkarojas, atkal saņemot cerliponāzi alfa.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam ir implantēta ierīce, lai novadītu lieko šķidrumu no smadzenēm.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam pašreiz ir pazīmes, ka ierīce ir inficēta vai ar ierīci ir kādas problēmas. Ārsts var izlemt par ārstēšanas turpināšanu, kad ierīces infekcija vai problēma ir novērsta.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jūs vai Jūsu bērns saņem Brineura, konsultējieties ar ārstu.

- Jums vai Jūsu bērnam var rasties problēmas ar implantēto ierīci, ko izmanto Brineura ārstēšanas laikā (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”), to skaitā infekcija vai ierīces defekts. Ārstēšanu var pārtraukt, ja ierīci būs nepieciešams nomainīt, vai līdz infekcijas izzušanai. Ja Jums ir kādi jautājumi par ierīci, pārrunājiet to ar ārstu.
- Ar Brineura ir iespējamās dzīvību apdraudošas alerģiskas reakcijas. Ārsts novēros, vai Jums vai Jūsu bērnam nav dzīvību apdraudošu alerģisku reakciju simptomi, kā nātrene, nieze vai pietvīkums, lūpu,

mēles un/vai rīkles pietūkums, aizdusa, aizsmakums, zilēšana ap pirkstu galiem vai lūpām, zems muskuļu tonuss, ģībšana vai urīna nesaturēšana.

- Jūsu ārsts pirms ārstēšanas, tās laikā un pēc tās pārbaudīs Jūsu vai Jūsu bērna sirdsdarbības ātrumu, asinsspiedienu, elpošanas biežumu un temperatūru. Ārsts var izlemt par papildu novērošanu, ja tā ir vajadzīga.
- Jūsu ārsts reizi 6 mēnešos pārbaudīs, vai nav izmainīta sirds elektriskā aktivitāte (EKG). Ja Jums vai Jūsu bērnam ir bijušas problēmas ar sirdi, ārsts vai medmāsa novēros sirds aktivitāti katras infūzijas laikā.
- Jūsu ārsts var nosūtīt smadzeņu šķidruma paraugus infekcijas pazīmju pārbaudēm.
- Brineura nav ievadīts pacientiem ar progresējušu slimību ārstēšanas sākumā vai bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem. Ārsts apspriedīs, vai Jums vai Jūsu bērnam ārstēšana ar Brineura ir piemērota.

Citas zāles un Brineura

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jūs nedrīkstat saņemt ārstēšanu ar Brineura grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Nav zināms, vai Brineura tiek izvadīts ar cilvēku krūts pienu. Brineura terapijas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc. Nav zināms, vai Brineura ietekmē cilvēka fertilitāti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināms, vai Brineura ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brineura satur nātriju:

Katrs flakons satur 44 mg nātrija. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

3. Kā Brineura tiek ievadīts

Jums vai Jūsu bērnam būs nepieciešams veikt operāciju, lai implantētu ierīci Brineura ievadīšanai. Šī ierīce palīdz zālēm sasniegt noteiktu smadzeņu apgabalu.

Brineura ievadīs ārsts ar zināšanām par zāļu intracerebroventrikulāru ievadīšanu (infūziju smadzeņu šķidrumā) slimnīcā vai klīnikā.

Brineura nav ievadīts pacientiem, kas jaunāki par 2 gadiem vai vecāki par 8 gadiem (klīniskā pētījuma uzsākšanas brīdī). Ir gūta ierobežota pieredze ar dažiem pacientiem, kuru vecums ir 2 gadi.

Ieteiktā Brineura deva ir noteikta saskaņā ar Jūsu vai Jūsu bērna vecumu, un to ievada reizi divās nedēļās sekojoši:

- no dzimšanas līdz < 6 mēnešiem: 100 mg
- no 6 mēnešiem līdz < 1 gadam: 150 mg
- no 1 gada līdz < 2 gadiem: 200 mg (pirmās 4 devas), 300 mg (visas pārējās devas)
- ≥ 2 gadi: 300 mg

Ārsts var pielāgot Jūsu vai Jūsu bērna saņemto devu vai laiku, kurā zāles tiek ievadītas, ja ir infūzijas nepanesamība, ir alerģiska reakcija vai iespējama spiediena paaugstināšanās smadzenēs.

Šīs zāles lēnām iesūknē caur implantētu ierīci. Pēc zāļu ievadīšanas īsāku laiku tiks veikta šķīduma infūzija, kas izskalos Brineura no infūzijas aprīkojuma, lai smadzenes sasniegtu pilna deva. Zāles un šķīdums tiks ievadīts aptuveni 2 – 4 stundu un 30 minūšu laikā atbilstoši devas lielumam, ko saņem Jūs vai Jūsu bērns. Jūsu ārsts var samazināt devu vai infūzijas ātrumu atbilstoši Jūsu atbildes reakcijai uz ārstēšanu.

Lai samazinātu blakusparādības, kas var rasties ārstēšanas laikā vai īsi pēc tās, Jūsu ārsts pirms katras ārstēšanas ar Brineura var Jums vai Jūsu bērnam dot citas zāles, piemēram, pret drudža līdzekļus, lai samazinātu temperatūru, vai antihistamīnus, lai ārstētu alerģiskas reakcijas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāji ar ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pavēstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas jebkādas no sekojošām blakusparādībām:

Ļoti biežas blakusparādības (var izpausties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- drudzis;
- vemšana;
- aizkaitināmība;
- konvulsijas (krampji);
- reakcijas zāļu saņemšanas laikā vai īsi pēc tās, kā nātrene, nieze vai pietūkums, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums, aizdusa, aizsmakums, zilēšana ap pirkstu galiem vai lūpām, zems muskuļu tonuss, ģībšana vai urīna nesaturēšana.

Biežas blakusparādības (var izpausties līdz 1 cilvēkam no 10):

- ar ierīci saistītās bakteriālas infekcijas;
- lēnāka sirdsdarbība;
- ierīce nedarbojas pareizi, jo infūzijas sagatavošanas laikā ir konstatēta nosprostošanās.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- ierīce ir izkustējusies un, sagatavojoties infūzijai, tā nedarbojas pareizi

Šīs zāles var izraisīt citas blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības:

- galvassāpes;
- paaugstināts vai pazemināts olbaltumvielu daudzums smadzeņu šķidrumā;
- novirzes sirds elektriskās aktivitātes (EKG) rezultātos;
- muguras smadzeņu šķidrumā laboratoriskajos novērojumos noteikts palielināts šūnu skaits;
- deguna vai rīkles infekcija (saaukstēšanās);
- problēmas ar adatu (infūzijas adatu izkrīt no implantētās ierīces).

Biežas blakusparādības:

- sāpes;
- izsitumi;
- nātrene;
- galvas nokarāšanās (kad zods noslīgst pret krūtīm);
- sāpes vēderā;
- ierīces sūce;
- čūlas mutē vai uz mēles;
- acu plakstiņa un acu baltuma pietūkums vai apsārtums;
- nervozitāte;
- kuņģa vai zarnu traucējumi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī

tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Brineura

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakoniem vai kartona kastītes pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt saldētavā vertikāli (-25°C līdz -15°C). Transportēt un izplatīt sasaldētu (-85°C līdz -15°C). Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atkausētais Brineura un skalošanas šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Zāles drīkst ievilkt šļircēs tikai no neatvērtiem flakoniem tieši pirms lietošanas. Ja tūlītēja lietošana nav iespējama, neatvērti Brineura vai skalošanas šķīduma flakoni ir jāuzglabā 2–8°C temperatūrā un jāizmanto 24 stundu laikā.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc atvēršanas ir pierādīta līdz 12 stundām istabas temperatūrā (19–25°C). No mikrobioloģijas viedokļa, atvērtie flakoni vai šļircēs esošās zāles ir jāizmanto nekavējoties. Ja zāles netiek izmantotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Par Brineura uzglabāšanu ir atbildīgs ārsts vai farmaceits. Viņi ir atbildīgi arī par neizlieto to Brineura iepakojumu pareizu likvidēšanu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Brineura satur

- Aktīvā viela ir cerliponāze alfa. Katrs Brineura flakons satur 150 mg cerliponāzes alfa 5 ml šķīduma. Katrs mililitrs šķīduma infūzijai satur 30 mg cerliponāzes alfa.
- Citas Brineura un skalošanas šķīduma sastāvdaļas ir nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hlorīds, kālija hlorīds, magnija hlorīda heksahidrāts, kalcija hlorīda dihidrāts un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu “Brineura satur nātriju”).

Brineura ārējais izskats un iepakojums

Brineura un skalošanas šķīdums ir šķīdumi infūzijām. Šķīdumi ir dzidri līdz viegli opalescējoši, bezkrāsaini līdz gaiši dzeltenī. Brineura šķīdumā dažreiz var būt plānas caurspīdīgas šķiedras vai necaurspīdīgas daļiņas.

Iepakojuma lielums: 3 flakoni (divi Brineura flakoni un viens skalošanas šķīduma flakons), katrs satur 5 ml šķīduma.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy

County Cork

Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

IV Pielikums

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par reģistrāciju izņēmuma kārtā

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju izņēmuma kārtā**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju izņēmuma kārtā, kā sīkāk izskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.