

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Brineura 150 mg soluzzjoni għal infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' Brineura fih 150 mg ta' cerliponase alfa* f'5 ml ta' soluzzjoni.

Kull ml ta' soluzzjoni għal infużjoni fih 30 mg ta' cerliponase alfa.

*Cerliponase alfa huwa prodott fiċ-ċelluli mammiferi tal-Ovarji tal-Hamster Ċiniż.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull kunjett fih 44 mg ta' sodium f'kull 5 ml ta' soluzzjoni.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għal infużjoni.

Soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti u bla kulur sa safra ċara, li xi drabi jkun fiha ftit fibri translucidi rqaq jew partiċelli opaki.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Brineura huwa indikat għall-kura tal-marda ta' neurocal ceroid lipofuscinosis tat-tip 2 (CLN2), magħrufa wkoll bħala deficjenza ta' tripeptidyl peptidase 1 (TPP1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Brineura jrid jingħata biss minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'għarfien fl-ghoti intracerebroventrikulari f'ambjent ta' kura tas-saħħa.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi ta' 300 mg cerliponase alfa mogħtija darba gimgħa iva u gimgħa le b'infużjoni intracerebroventrikulari.

F'pazjenti f'età ta' inqas minn sentejn, dozi iktar baxxi huma rakkomandati, ara s-sezzjoni dwar il-popolazzjoni pedjatrika.

Trattament ta' qabel il-kura ta' pazjenti b'antihistamines bi jew mingħajr antipiretiċi hija rakkomandata minn bejn 30 sa 60 minuta qabel il-bidu tal-infużjoni.

It-tkomplija ta' kura fit-tul għandha tkun suġġetta għal evalwazzjoni klinika regolari jekk il-benefiċċji huma meqjusa li jisbqu r-riskji potenzjali għal pazjenti individwali.

Aġġustamenti fid-doża

Jaf ikun hemm bżonn konsiderazzjoni għal aġġustamenti fid-doża għal pazjenti li jistgħu ma jittollerawx l-infużjoni. Id-doża tista' titnaqqas b'50% u/jew ir-rata ta' infużjoni titnaqqas għal rata inqas mgħaġġla.

Jekk l-infużjoni tiġi interrotta minhabba reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, għandha terġa' tinbeda b'madwar nofs ir-rata ta' infużjoni inizjali li kkawżat ir-reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

L-infużjoni għandha tiġi interrotta u/jew ir-rata mnaqqsa f'pazjenti, li skont il-ġudizzju tat-tabib kuranti għandhom zieda possibbli ta' pressjoni intrakranjali matul l-infużjoni hekk kif issuġġerita minn sintomi bħal uġiġħ ta' ras, dardir, rimettar, jew stat mentali mnaqqas. Dawn il-prekawzjonijiet għandhom importanza partikolari f'pazjenti ta' taht it-3 snin,

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Brineura fit-tfal f'età ta' inqas minn 3 snin għadhom ma ġewx stabbiliti s'issa. Hemm *data* limitata disponibbli għal tfal ta' sentejn u ma hemm l-ebda *data* klinika disponibbli għal tfal ta' taht is-sentejn (ara sezzjoni 5.1). Il-pożoloġija proposta fi tfal ta' taht is-sentejn ġiet stmata abbażi tal-massa tal-moħħ.

Il-kura bi Brineura ġiet mibdija fi tfal ta' bejn is-sentejn u t-tmien snin fi studji kliniċi. Hemm *data* limitata f'pazjenti ikbar minn 8 snin. Il-kura għandha tkun ibbażata fuq il-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent individwali hekk kif iwwalutata mit-tabib.

Il-pożoloġija magħżula għall-pazjenti hija bbażata fuq l-età fi żmien il-kura u għandha tiġi aġġustata skont il-htieġa (ara Tabella 1). F'pazjenti f'età ta' inqas minn 3 snin, id-doża rakkomandata hija konformi mal-pożoloġija użata fl-istudju kliniku li għaddej 190-203, ara sezzjoni 5.1.

Tabella 1: Doża u volum ta' Brineura

Gruppi tal-età	Doża totali mogħtija ġimgha iva u ġimgha le (mg)	Volum ta' soluzzjoni ta' Brineura (ml)
Twelid sa < 6 xhur	100	3.3
6 xhur sa < sena	150	5
Sena sa < sentejn	200 (l-ewwel 4 doži) 300 (doži sussegwenti)	6.7 (l-ewwel 4 doži) 10 (doži sussegwenti)
Sentejn u ikbar	300	10

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu intraċerebroventrikulari.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Teknika asettika trid tiġi strettament osservata matul il-preparazzjoni u l-ġhoti.

Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ (flushing solution) għandhom jingħataw biss permezz tar-rotta intraċerebroventrikulari. Kull kunjett ta' Brineura u soluzzjoni għat-tlaħliħ huwa intiz għal użu ta' darba biss.

Brineura jingħata fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF) b'infużjoni permezz ta' riżerva impjantata b'mod kirurgiku u kateter (apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari). L-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari għandu jiġi impjantat qabel l-ewwel infużjoni. L-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari impjantat għandu jkun adatt għall-aċċess tal-ventrikoli ċerebrali għall-ġoti terapewtiku.

Wara l-infużjoni ta' Brineura, ammont ikkalkulat ta' soluzzjoni għat-tlaħliħ għandha tintuża sabiex tlaħlaħ il-komponenti tal-infużjoni inkluż l-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari sabiex jingħata b'mod shiħ Brineura u jinżamm in-nuqqas ta' ostakolu għall-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari (ara sezzjoni 6.6). Kunjetti ta' Brineura u soluzzjoni għat-tlaħliħ għandhom jitniżżlu mill-friża qabel l-ġoti. Ir-rata ta' infużjoni ta' Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ hija ta' 2.5 ml/sieġha. L-ammont ta' ħin ta' infużjoni komplut, inkluż Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ meħtieġa, huwa ta' madwar 2 sa 4.5 sigħat, skont id-doża u l-volum mogħtija.

Infużjoni intraċerebroventrikulari ta' Brineura

Agħti Brineura **qabel** s-soluzzjoni għat-tlaħliħ.

1. Immarka l-linja tal-infużjoni bi "Għal infużjoni intraċerebroventrikulari biss".
2. Qabbad is-siringa mimlija bi Brineura mal-linja ta' estensjoni, jekk użata, jew inkella qabbad is-siringa mas-sett tal-infużjoni. Is-sett tal-infużjoni għandu jkun attrezzat b'filtru inline ta' 0.2 µm. Ara Figura 1.
3. Ipprajmja l-komponenti tal-infużjoni bi Brineura.
4. Spezzjona l-qorriegħa għal sinjali ta' tnixxija jew falliment tal-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari u għal infezzjonijiet potenzjali (nefha, eritema tal-qorriegħa, hrug ta' fluwidu, jew imbuzzar tal-qorriegħa madwar jew fuq l-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari). Tagħtix Brineura jekk hemm sinjali u sintomi ta' tnixxija tal-apparat, falliment tal-apparat, jew infezzjoni relatata mal-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari akuti (ara sezzjoni 4.3 u 4.4).
5. Ipprepara l-qorriegħa għall-infużjoni intraċerebroventrikulari b'teknika asettika skont l-istandards tal-kura tal-istituzzjoni.
6. Dahħal il-labra tal-port fl-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari.
7. Qabbad siringa sterili vojta separata (mhux ikbar minn 3 ml) mal-labra tal-port. Igbed 0.5 ml sa 1 ml ta' CSF sabiex tiċċekkja li m'hemmx ostakolu għall-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari.
 - **Tirritornax CSF lura fl-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari.** Kampjuni ta' CSF għandhom jintbagħtu regolarment għall-monitoraġġ ta' infezzjoni (ara sezzjoni 4.4).
8. Qabbad is-sett tal-infużjoni mal-labra tal-port (ara Figura 1).
 - Issigura l-komponenti skont l-istandards tal-kura tal-istituzzjoni.
9. Poġġi s-siringa li fiha Brineura fil-pompa tas-siringa u pprogramma l-pompa sabiex tagħti infużjoni b'rata ta' 2.5 ml kull sieġha.
 - Ipprogramma l-allarmi tal-pompa sabiex idoqqu fil-konfigurazzjonijiet l-iktar sensittivi għal-limiti ta' pressjoni, rata, u volum. Ara l-manwal tat-thaddim tal-manifattur tal-pompa tas-siringa għal iktar dettalji.
 - **Tagħtix bħala bolus jew manwalment.**
10. Ibda l-infużjoni ta' Brineura b'rata ta' 2.5 ml kull sieġha.
11. Kull tant ħin iċċekkja s-sistema ta' infużjoni matul l-infużjoni għal sinjali ta' tnixxija jew falliment tal-ġoti.
12. Ivverifika li s-siringa bi Brineura fil-pompa tas-siringa hija vojta wara li l-infużjoni tkun kompluta. Aqla' u neħhi s-siringa vojta mill-pompa u ddiskonnetti minn mat-tubing. Armi s-siringa vojta kif jitolbu l-liġijiet lokali.

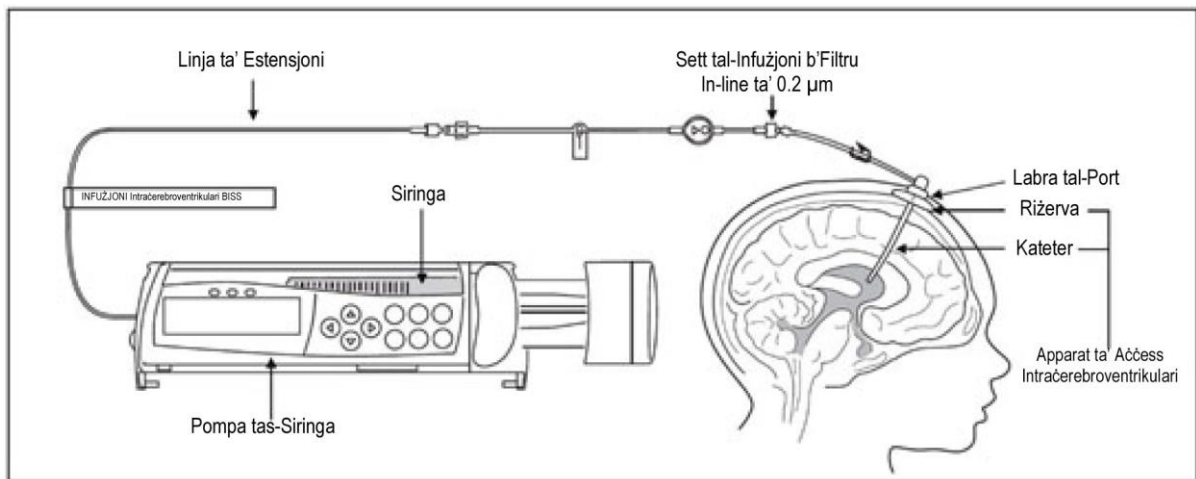


Figura 1: Set Up tas-Sistema għall-Infużjoni

Infużjoni intraċerebroventrikulari tas-soluzzjoni għat-tlahli

Agħti s-soluzzjoni għat-tlahli pprovduta **wara** li l-infużjoni ta' Brineura tkun kompluta.

1. Qabbad is-siringa li fiha l-volum ikkalkulat ta' soluzzjoni għat-tlahli għall-komponenti tal-infużjoni (ara sezzjoni 6.6).
2. Poġġi s-siringa li fiha s-soluzzjoni għat-tlahli fil-pompa tas-siringa u pprogramma l-pompa sabiex tagħti infużjoni b'rata ta' 2.5 ml kull siegħa.
 - Ipprogramma l-allarmi tal-pompa sabiex idoqqu fil-konfigurazzjonijiet l-iktar sensitivi għal-limiti ta' pressjoni, rata, u volum. Ara l-manwal tat-thaddim tal-manifattur tal-pompa tas-siringa għal iktar dettalji.
 - **Tagħtix bhala bolus jew manwalment.**
3. Ibda l-infużjoni tas-soluzzjoni għat-tlahli b'rata ta' 2.5 ml kull siegħa.
4. Spezzjona b'mod perjodiku l-komponenti tal-infużjoni matul l-infużjoni għal sinjali ta' tnixxija jew falliment tal-apparat.
5. Ivverifika li s-siringa bis-"soluzzjoni għat-tlahli" fil-pompa tas-siringa hija vojta wara li l-infużjoni tkun kompluta. Aqla' u nehhi s-siringa vojta mill-pompa u ddiskonnetti minn mal-linja ta' infużjoni.
6. Nehhi l-labra tal-port. Applika pressjoni b'mod delikat u orbot is-sit ta' infużjoni skont l-istandards tal-kura tal-istituzzjoni.
7. Armi l-komponenti tal-infużjoni, labar, soluzzjonijiet mhux użati u materjali oħra ta' skart kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Għall-istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni qabel l-ghoti ta' Brineura u s-soluzzjoni għat-tlahli, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Reazzjoni anafilattika ta' periklu għall-hajja għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1, jekk l-ghoti mill-gdid ma jkunx ta' success (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'CLN2 b'shunts ventrikulo-peritonjali.

Brineura ma jridx jingħata sakemm ikun hemm sinjali ta' tnixxija tal-apparat, falliment tal-apparat, jew infezzjoni relatata mal-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari akuti (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Komplikazzjonijiet relatati mal-apparat

Brineura jrid jingħata permezz ta' teknika asettika sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni. Fi studji kliniċi, avvenimenti ta' infezzjonijiet relatati mal-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari ġew osservati. F'dawn il-każijiet, ingħataw antibijotiċi, l-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari ġie ssostitwit, u l-kura bi Brineura tkomplet.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jispezzjonaw il-qorriegħa għall-integrità tal-ġilda sabiex jiġi żgurat li l-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari mhux kompromess qabel kull infużjoni. Inspezzjoni tas-sit ta' infużjoni u ċekkjar tan-nuqqas ta' ostakolu għandhom isehħu sabiex jiġu determinati tnixxija u/jew falliment tal-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari qabel il-bidu ta' infużjoni ta' Brineura (ara sezzjoni 4.2 u 4.3). Konsultazzjoni ma' newrokirurgu taf tkun meħtieġa sabiex tiġi kkonfermata l-integrità tal-apparat. Trattament ta' Brineura għandu jiġi mwaqqaf f'każijiet ta' falliment tal-apparat u jaf ikun meħtieġ tibdil tal-apparat ta' aċċess qabel infużjonijiet sussegwenti.

F'każ ta' komplikazzjonijiet relatati mal-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari, irreferi għat-tikkettar tal-manifattur għal iktar tagħrif.

Għandha tittiehed kawtela f'pazjenti li huma suxxettibbli għal komplikazzjonijiet minn għoti ta' prodotti mediċinali intraċerebroventrikulari, inkluż pazjenti b'idroċefalus ostruttiva.

Monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju

Sinjali vitali għandhom jiġu mmonitorjati qabel tinbeda l-infużjoni, perjodikament matul l-infużjoni, u wara l-infużjoni f'ambjent ta' kura tas-saħħa. Mat-tlestija tal-infużjoni, l-istat tal-pazjent għandu jkun evalwat klinikament u osservazzjoni taf tkun meħtieġa għal perjodu itwal jekk klinikament indikata, partikolarment f'pazjenti ta' inqas minn 3 snin.

Monitoraġġ ta' elettrokardjogramma (ECG) matul infużjoni għandu jsehh f'pazjenti bi storja ta' bradikardija, disturb ta' konduzzjoni, jew b'mard strutturali tal-qalb, għaliex xi pazjenti b'mard ta' CLN2 jistgħu jiżviluppaw disturbi ta' konduzzjoni jew mard tal-qalb. F'pazjenti bi stat kardijaku normali, evalwazzjonijiet bi 12-lead ECG regolari għandhom isiru kull 6 xhur.

Kampjuni ta' CSF għandhom jintbagħtu regolarment għall-ittestjar sabiex jiġu maqbuda infezzjonijiet tal-apparat sottokliniku (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma kien hemm l-ebda pazjent bi progressjoni avanzata tal-marda fi żmien il-bidu tal-kura, inkluż fi provi kliniċi u ma hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal < sentejn. Pazjenti b'mard ta' CLN2 avanzat u trabi tat-twelid jista' jkollhom integrità mnaqqsa tal-barriera bejn id-demm u l-moħħ (blood-brain barrier). Effetti tal-esponiment potenzjalment miżjud tal-prodott mediċinali fuq il-periferija mhumiex magħrufa.

Anafilassi

Anafilassi ma gietx irrappurtata bl-użu ta' Brineura matul l-istudji kliniċi; madankollu, ir-riskju ta' anafilassi ma jistax jiġi eskluż. Professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom ikunu konxji mis-sintomi possibbli ta' anafilassi bħal: urtikarja ġeneralizzata, haġġ jew ħmura, xofftejn, ilsien, u/jew uvula minfuħin, dispnea, bronkospazmi, stridor, ipoksemija, ipotoniya, sinkope, jew inkontinenza. Bħala miżura prekawzjonarja, support mediku adattat għandu jkun faċilment disponibbli meta jingħata Brineura. Jekk issehh anafilassi, għandha tiġi eżerċitata kawtela meta dan jerga' jingħata.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 44 mg sodium f'kull kunjett ta' Brineura u soluzzjoni għat-tlaħħil. Dan għandu jitqies f'pazjenti li huma fuq dieta b'sodium ikkontrollat.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Cerliponase alfa huwa proteina tal-bniedem rekombinanti u esponiment sistemiku huwa limitat minhabba għoti intraċerebroventrikulari, għaldaqstant interazzjonijiet bejn cerliponase alfa u prodotti mediċinali metabolizzati minn enzimi ta' ċitokroma P450 mhux komuni li jseħħu.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ma hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' Brineura f'nisa tqal. Ma twettqux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali bi Brineura. Mhuwiex magħruf jekk Brineura jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila, jew jekk jistax jaffettwa l-kapaċità riproduttiva. Brineura għandu jingħata lil mara tqila biss jekk ikun meħtieġ b'mod ċar.

Treddigh

M'hemm l-ebda *data* dwar il-preżenza ta' cerliponase alfa fil-halib tas-sider tal-bniedem, l-effetti ta' cerliponase alfa fuq it-tarbija mreddgħa, jew l-effetti ta' cerliponase alfa fuq il-produzzjoni tal-halib. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt trattament bi Brineura.

Fertilità

Ma twettqux studji dwar il-fertilità b'cerliponase alfa fl-annimali jew fil-bnedmin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma twettqux studji dwar l-effett ta' Brineura fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni ġew evalwati f'24 pazjent b'marda ta' CLN2 li rċevew mill-inqas doża waħda ta' Brineura f' studji kliniċi sa 141 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi l-iktar frekwenti (>20%) osservati waqt il-provi kliniċi ta' Brineura jinkludu deni, proteina baxxa fis-CSF, anormalitajiet fl-ECG, rimettar, infezzjonijiet fl-apparat respiratorju, u sensittività eċċessiva. L-ebda pazjent ma kellu l-kura imwaqqfa minhabba avvenimenti avversi.

Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma mfissra, skont il-konvenzjoni tal-frekwenza MedDRA, bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). Reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà, bl-iktar serji mnizzla l-ewwel.

Tabella 2: Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi bi Brineura

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Terminologija preferuta MedDRA	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq Konguntivite Infezzjoni relatata mal-apparat ^a	Komuni hafna Komuni Komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva	Komuni hafna
Disturbi psikjatriċi	Irritabilità	Komuni hafna
Disturbi fil-qalb	Bradikardija	Komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Avvenimenti konvulżivi ^b Ugħigh ta' ras CSF Pleocytosis Sindrome ta' ras imwaqqa'	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar Ugħigh ta' zaqq Infafet fil-mukosa tal-halq Infafet fuq l-ilsien Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna Komuni Komuni Komuni Komuni
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Raxx Urtikarja	Komuni Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Deni ^c Thossok nervuż, bla kwiet Ugħigh	Komuni hafna Komuni Komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fil-proteina fis-CSF ECG anormali Tnaqqis fil-proteina fis-CSF	Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna
Problemi bil-prodott	Problemi bl-apparat: Tnixxija tal-apparat Okkluzjoni tal-apparat ^d Dizlokazzjoni tal-apparat ^e Problemi bil-labra ^f	Komuni Komuni Mhux maghruf Komuni hafna

^a Propionibacterium acnes, staphylococcus epidermis

^b Aċċessjonijiet atoniċi, konvulżjonijiet kloniċi, attacchi ta' waqgha (drop attacks), epilessija, aċċessjonijiet toniċi-kloniċi ġeneralizzati, epilessija mijoklonika, aċċessjonijiet parzjali, epilessija petit mal, aċċessjoni, aċċessjonijiet raggruppati (seizure cluster), u status epilepticus

^c Deni jinkludi termini preferuti kombinati "Deni" u "Żieda fit-temperatura tal-ġisem"

^d Tfixkil tal-fluss tal-kateter

^e Dizlokazzjoni tal-apparat ma sehhitx fi provi kliniċi

^f Dizlokazzjoni tal-labra ta' infużjoni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Konvulżjonijiet

Konvulżjonijiet huma manifestazzjoni komuni ta' mard ta' CLN2 u huma mistennija li jsehhu f'din il-popolazzjoni. B'mod ġenerali, 23 (96%) individwu li rċievew cerliponase alfa esperjenzaw avveniment li ġie mmappjat għall-Convulsions Standardized MedDRA Query. L-avvenimenti konvulżivi irrapportati bl-iktar mod komuni jinkludu aċċessjonijiet, epilessija u aċċessjonijiet toniċi-kloniċi ġeneralizzati. Avvenimenti konvulżivi totali li għandhom relazzjoni temporali ma' għoti ta' cerliponase alfa kienu ta' 17% u kienu hfief għal moderati, grad 1 sa 2 fis-severità. B'kollox, 6% tal-avvenimenti kollha konvulżivi kienu kkunsidrati relatati ma' cerliponase alfa u varjaw minn hfief għal severi, CTCAE grad 1-4. Konvulżjonijiet ġew riżolti b'terapiji standard kontra l-konvulsjonijiet, u ma rriżultawx fi twaqqif tal-kura bi Brineura.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu rrapportati f'14 minn 24 pazjent (58%) ikkurati bi Brineura. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi (Kriterji ta' Terminologija Komuni għal

Reazzjonijiet Avversi (CTCAE) grad 3) sehhe w fi tliet pazjenti u l-ebda pazjenti ma waqqaf il-kura. L-iktar manifestazzjonijiet komuni inkludew deni ma' rimettar, pleocytosis, jew irritabilita, li huma inkonsistenti ma' sensittività eċċessiva medjata mill-immunita klassika. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu osservati waqt jew fi zmien 24 siegħa wara t-tlestija tal-infużjoni ta' Brineura u ma interferewx mal-kura. Sintomi rizzolti matul iz-zmien jew bl-ghoti ta' antipiretiċi, antistamini u/jew glukokortikosteroidi.

Immunogenicità

Antikorpi antimedicina (ADA) instabu kemm fis-serum kif ukoll fis-CSF f'79% u 21%, rispettivament, tal-pazjenti kkurati b'cerliponase alfa sa 107 gimghat. Antikorpi newtralizzanti speċifiċi għall-medicina (NAb) kapaċi jinibixxu assorbiment ċellulari medjat mir-riċettur ta' cerliponase alfa ma nstabux fis-CSF. Ma nstabet ebda assoċjazzjoni bejn titri ta' ADA fis-serum u fis-CSF u l-incidenza jew is-severita ta' sensittività eċċessiva. Pazjenti li esperjenzaw episodji avversi ta' sensittività eċċessiva moderata kienu ttestjati għall-IgE speċifika għall-medicina u nstabu li kienu negattivi. L-ebda korrelazzjonijiet ma nstabu bejn titri oghla ta' ADA u tnaqqis fil-kejl tal-effikaċja. Ma kien hemm ebda effett apparenti ta' ADA fis-serum jew fis-CSF fuq il-farmakokinetika tal-plazma jew tas-CSF, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju kliniku li għaddej joffri esperjenza b'zewg pazjenti ta' sentejn kkurati bi Brineura 300 mg gimgha iva u gimgha le (ara sezzjoni 5.1). Iz-zewg pazjenti rċiew 8 infużjonijiet u l-profil ta' sigurtà globali ta' Brineura f'dawn il-pazjenti iżgħar tidher konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat fi tfal ikbar. Bhalissa ma hemm l-ebda esperjenza klinika disponibbli bi Brineura fi tfal taht is-sentejn.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda tagħrif disponibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: prodotti oħra tal-apparat alimentari u l-metabolizmu, enzimi, Kodiċi ATC: A16AB17.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cerliponase alfa hu forma rikombinanti ta tripeptidyl peptidase-1 umana (rhTPP1). Cerliponase alfa hu proenzima inattiva (zymogen) proteolitika li hija attivata fil-lizożomi. Cerliponase alfa huwa meħud miċ-ċelluli mmirati u ttrażlokat għal-lizożomi permezz tal-Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor (CI-MPR, magħrufa wkoll bħala riċettur M6P/IGF2). Il-profil ta' glikosilazzjoni ta' cerliponase alfa jirriżulta f' teħid ċellulari konsistenti u mmirar lizożomali għall-attivazzjoni.

L-enzima proteolitika attivata (rhTPP1) taqsam tripeptides mill-N-terminus tal-proteina mmirata bl-ebda speċifità għas-sottostrat magħrufa. Livelli inadegwati ta' TPP1 jikkawżaw il-marda ta' CLN2, li tirriżulta f'newrodegenerazzjoni, telf ta' funzjoni newroloġika u mewt waqt it-tfulija.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Brineura ġew evalwati fi studju kliniku open label, b'zieda fid-doża (190-201) u studju ta' estensjoni fit-tul, li għaddej (190-202) f'pazjenti b'mard ta' CLN2 mqabbla ma' pazjenti mhux ikkurati b'mard ta' CLN2 minn database ta' storja naturali (grupp ta' kontroll ta' storja naturali). Dawn l-istudji użaw l-aggregat tal-oqsma tal-mutur u l-lingwa ta' skala ta' klassifikazzjoni klinika dwar mard speċifiku (ara Tabella 3) biex tiġi evalwata l-progressjoni tal-marda. Kull qasam jinkludi punteġġi ta' 3 (generalment normali) sa 0 (profondament indebolit), għal punteġġ totali possibbli ta' 6, ma' tnaqqis ta' unità li jirrappreżentaw avvenimenti ta' mira importanti fil-telf ta' funzjonijiet li nkisbu qabel ta' ambulazzjoni u diskors.

Tabella 3: Skala ta' Klassifikazzjoni Klinika ta' CLN2

Qasam	Punteġġ	Klassifika
Mutur	3	Mixja ferm normali. L-ebda atassja prominenti, l-ebda waqa' patoloġika.
	2	Mixja indipendenti, definita bħala l-kapaċità li timxi minghajr appoġġ għal 10 passi. Ikun hemm instabbiltà ovvja, u jaf ikun hemm waqgħat intermittenti.
	1	Tehtieg għajnuna esterna sabiex timxi, jew tista' titkaxkar biss.
	0	Ma tkunx tista' timxi jew titkaxkar iktar.
Lingwa	3	Lingwa apparentement normali. Tinftehem u generalment adattat għall-età. L-ebda tnaqqis innutat s'issa.
	2	Lingwa anormali saret rikonoxxibbli: xi kliem intelligibbli, jistgħu jiġu fformati sentenzi qosra li jwasslu kunċetti, talbiet, jew htigijiet. Dan il-punteġġ ifisser tnaqqis minn livell preċedenti ta' kapaċità (mill-massimu individwali li ntlahaq mill-wild).
	1	Bilkemm jinftehem. Ftit kliem intelligibbli.
	0	Ebda kliem intelligibbli jew vokalizzazzjoni.

Total ta' 24 pazjent, minn età ta' 3 snin sa 8 snin, ġew ikkurati bi Brineura 300 mg ġimgha iva u ġimgha le. Fi studju 190-201, 23 pazjent kienu kkurati għal 48 ġimgha (pazjent 1 irtira wara ġimgha 1 minhabba l-inabilità li jkompli bil-proċeduri tal-istudju). Il-punteġġ medju CLN2 fil-linja bażi kien ta' 3.5 (standard deviation (SD) 1.20) b'medda minn 1 sa 6; ebda pazjent bi progressjoni avvanzata tal-marda ma kien studjat (kriterji ta' inkluzjoni: progressjoni tal-mard ta' CLN2 minn hafifa sa moderata). It-23 pazjent kollha temmew l-istudju 190-201 u komplew għall-istudju ta' estensjoni li għaddej 190-202 ikkurati bi Brineura 300 mg ġimgha iva u ġimgha le għal massimu ta' 124 ġimgha.

Sejbiet minn studji 190-201 u 190-202 tqabblu ma' grupp ta' kontroll ta' storja naturali li kien jinkludi pazjenti li ssodisfaw il-kriterji ta' inkluzjoni għal studji 190-201 u 190-202. Riżultati mill-grupp ta' kontroll ta' storja naturali juru li l-marda ta' CLN2 hija marda newrodeġenerattiva li tipprogressa malajr bi tnaqqis prevedibbli fil-funzjoni tal-mutur u tal-lingwa b'rata medja stmata ta' tnaqqis fil-punteġġ CLN2 ta' 2 punti għal kull 48 ġimgha.

Effett tal-kura f'pazjenti li qed jirċievu Brineura kienet evalwata bl-użu tal-iskala ta' klassifikazzjoni klinika ta' CLN2, u r-riżultati ġew imqabbla ma' 2 punti għal kull 48 ġimgha ta' tnaqqis fil-grupp ta' kontroll ta' storja naturali previst. Fi studju 190-201, 20 minn 23 (87%) pazjent li kienu qed jirċievu Brineura għal 48 ġimgha ma kellhomx tnaqqis ta' 2 punti unreversed mistenni fil-popolazzjoni ta' pazjenti mhux ikkurati ($p=0.0002$, test binomjali fejn jitqies $p_0=0.50$). Total ta' 15-il pazjent minn 23 (65%) ma kellhom l-ebda tnaqqis globali fil-punteġġ CLN2, irrispettivament mill-punteġġ fil-linja

bazi, u 2 minn dawn il-15-il pazjent ziedu l-punteġġ tagħhom minn punt wiehed matul il-perjodu ta' kura. Hames pazjenti esperjenzaw tnaqqis ta' punt wiehed, u 3 pazjenti esperjenzaw tnaqqis ta' 2 punti.

Fi studju 190-201, ir-rata medja ta' tnaqqis f'pazjenti kkurati Brineura bi 300 mg ġimgha iva u ġimgha le kienet ta' 0.40 punt għal kull 48 ġimgha. Meta mqabbel mar-rata mistennija ta' tnaqqis ibbażata fuq l-istorja naturali, ir-rizultati tal-istudju huma statistikament sinifikanti ($p < 0.0001$) (ara Tabella 4). L-effett kuranti osservat kien ikkunsidrat klinikament sinifikanti fid-dawl tal-istorja naturali tal-marda ta' CLN2 mhux ikkurata.

Tabella 4: 0 sa 6 Punteġġ Mutur-Lingwa tal-Iskala ta' Klassifikazzjoni Klinika ta' CLN2: Rata ta' Tnaqqis fuq 48 ġimgha (Popolazzjoni b'Intenzjoni ta' Kura (ITT))

Rata ta' Tnaqqis (punti/48 ġimgha) ^a	B'kollox (n = 23)	p-value ^b
Medja (SD)	0.40 (0.809) ^c	<0.0001
Medjan	0.00	
Min, Max	-0.88, 2.02	
95% CI Limits	0.05, 0.75	

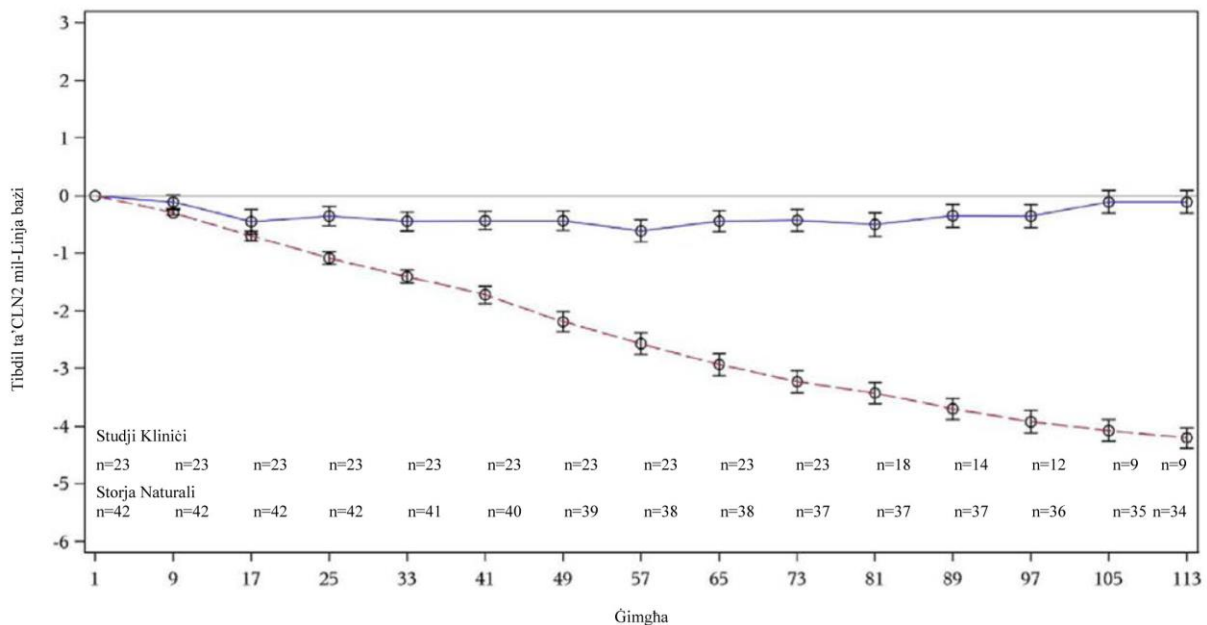
^a Rata ta' tnaqqis tal-pazjenti fuq 48 ġimgha: (punteġġ CLN2 fil-linja bazi - l-aħhar punteġġ CLN2) / (hin li għadda f'unità ta' 48 ġimgha)

^b p-value bbażat fuq 1-sample T-test li jqabbel ir-rata ta' tnaqqis mal-value 2

^c Stimu pozittivi jindikaw tnaqqis kliniku; stimu negattivi jindikaw titjib kliniku

Fl-istudju li għaddej 190-202 (mit-3 ta' Ġunju 2016), ir-rata ta' tnaqqis f'pazjenti kkurati bi Brineura meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll ta' storja naturali (N=42 pazjent) ikompli juri durabilità tal-effett tal-kura (ara l-Figura 2).

Figura 2: Bidla Medja tal-Punteġġ CLN2 mil-Linja Bazi (Grupp ta' Kontroll ta' Storja Naturali vs pazjenti kkurati bi Brineura, 300 mg ġimgha iva u ġimgha le)



Vireg vertikali jirrappreżentaw l-istandard error tal-medja

Linja solida: studji kliniċi 190-201 u 190-202

Linja mkissra: Grupp ta' Kontroll ta' Storja Naturali 190-901

Punteġġi tal-vista u tal-aċċessjonijiet meta kombinati mal-punteġġ CLN2 (dominji tal-mutur u l-lingwa) jibqgħu stabbli. Kejl tal-volumetrija b'MRI juri rata ta' telf attenwata.

Popolazzjoni pedjatrika

Huwa importanti li tibda l-kura fi tfal żgħar kemm jista' jkun, għalkemm il-pazjenti f'età ta' inqas minn 3 snin ma kinux inkluzi fl-istudju pivotali.

Studju 190-203 huwa studju kliniku li għaddej open label li qed jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti mit-twelid sa 18-il sena. Il-pożoloġija kienet ibbażata fuq analiżi tad-differenzi fil-valuri tal-massa tal-moħħ għal tfal f'età ta' inqas minn 3 snin. Sa issa, riżultati tas-sigurtà f'pazjenti iżgħar jidhru konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat f'pazjenti ikbar. Bhalissa ma hemm l-ebda esperjenza klinika disponibbli bi Brineura fi tfal taħt is-sentejn (ara sezzjoni 4.8).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bi Brineura f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'CLN2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni shiħa dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' cerliponase alfa ġiet evalwata f'pazjenti b'mard ta' CLN2 li rċewew infużjonijiet intraċerebroventrikulari ta' 300 mg iktar minn madwar 4.5 sigħat darba ġimgha iva u ġimgha le.

Il-parametri farmakokinetiċi kollha kienu simili wara l-infużjoni tal-bidu f'Jum 1 u wara infużjonijiet f'Ġimgha 5 u Ġimgha 13, li ma jindikaw l-ebda akkumulazzjoni apparenti jew PK dipendenti fuq il-hin ta' cerliponase alfa fis-CSF jew plazma meta jingħata f'doża ta' 300 mg darba ġimgha iva u ġimgha le. Il-parametri farmakokinetiċi fis-CSF ġew ivvalutati fi 17-il pazjent u huma mqassra fit-Tabella 5 hawn taħt. Il-farmakokinetiċi tal-plazma ta' cerliponase alfa ġew ivvalutati fi 13-il pazjent, u T_{max} medjan ta' 12.0 sigħat (sa mill-bidu tal-infużjoni), C_{max} medju ta' 1.39 µg/ml, u l-medja AUC_{0-t} ta' 24.1 µg siegħa/ml kienu kkaratterizzati. Ma kien hemm ebda effett apparenti ta' ADA fis-serum jew fis-CSF fuq il-farmakokinetika tal-plazma jew CSF, rispettivament.

Tabella 5: Proprjetajiet farmakokinetiċi wara l-ewwel infużjoni intraċerebroventrikulari (tul ta' madwar 4 sigħat) ta' 300 mg cerliponase alfa fis-CSF

Parametru	CSF (N=17) Medja (SD)
T_{max}^* , hr	4.50 [4.25, 5.75]
C_{max} , µg/ml	1490 (942)
AUC_{0-t} , µg-hr/ml	9510 (4130)
V_z , ml	435 (412)
CL, ml/hr	38.7 (19.8)
$t_{1/2}$, hr	7.35 (2.90)

* T_{max} espress bħala hin sa mill-bidu ta' infużjoni ta' ~4 sigħat u ppreżentat bħala medjan [min, max], u sehħew fl-ewwel timepoint tat-tehdid ta' kampjuni wara l-infużjoni

Distribuzzjoni

Il-volum stmat ta' distribuzzjoni ta' cerliponase alfa wara infużjoni intraċerebroventrikulari ta' 300 mg ($V_z = 435$ ml) jaqbeż il-volum ta' CSF tipiku (100 ml), li jissuġġerixxi distribuzzjoni fit-tessuti barra s-CSF. Il-proporzjonijiet kbar ta' CSF għal plazma fis- C_{max} u AUC_{0-t} (madwar 1000 u 400, rispettivament) jissuġġerixxu li l-maġġoranza tas-cerliponase alfa mogħti tibqa' lokalizzata fis-CNS. L-għoti intraċerebroventrikulari ta' cerliponase alfa mhuwix mistenni li jirriżulta

f'koncentrazzjonijiet terapewtiċi fl-ghajn minhabba l-aċċess limitat mis-CSF ghaċ-ċelluli affettwati tar-retina u l-preżenza tal-barriera bejn id-demm u r-retina.

Eliminazzjoni

Cerliponase alfa huwa proteina u huwa mistenni li jkun metabolikament degradat permezz ta' idroliżi tal-peptide. Konsegwentement, indeboliment tal-funzjoni tal-fwied mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' cerliponase alfa.

Tnehhija

Eliminazzjoni mill-kliwi ta' cerliponase alfa hija meqjusa bhala passaġġ minuri ghat-tnehhija.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif limitat ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà ta' cerliponase alfa gie ġġenerat minn studji ta' tossiċità b'dozi singoli fix-xadini u studji b'dozi ripetuti fil-mudell ta' klieb Dachshund ta' neuronal ceroid lipofuscinosis tat-tip 2 klassika u tardiva. Dan il-mudell tal-marda primarjament serva biex jiġu investigati l-proprietajiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi ta' cerliponase alfa, iżda kien immirat ukoll sabiex jevalwa t-tossiċità tas-sustanza. Madankollu, ir-riżultati ta' dawn l-istudji fil-klieb Dachshund ma jistgħux jipprevedu b'mod affidabbli s-sigurtà fill-bniedem, minhabba li l-kors ta' infużjonijiet cerliponase alfa kienet differenti u ferm varjabbli anke fi hdan l-istess istudju minhabba diffikultajiet bis-sistema ta' kateter permanenti u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva prominenti. Barra minn hekk, dawn l-investigazzjonijiet inkludew numri ta' annimali żgħar hafna, prinċipalment ittestjaw gruppi ta' doża wahda u ma kellhomx kontrolli xierqa. Għalhekk, l-iżvilupp mhux kliniku jkun inkonklussiv fir-rigward tas-sigurtà klinika ta cerliponase alfa. Ma twettqux investigazzjonijiet dwar il-ġenotossiċità, il-karċinogeniċità u t-tossiċità riproduttiva.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Brineura u soluzzjoni ghat-tlahli

Sodium phosphate dibasic heptahydrate
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Sodium chloride
Potassium chloride
Magnesium chloride hexahydrate
Calcium chloride dihydrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

Brineura u s-soluzzjoni ghat-tlahli imnizzla mill-friża għandhom jintużaw minnufih. Il-prodott għandu jiġi rtirat biss mill-kunjetti mhux miftuhin immedjatement qabel l-użu. Jekk l-użu immedjat ma jkunx possibbli, kunjetti mhux miftuhin ta Brineura jew soluzzjoni ghat-tlahli għandhom jinħażnu f'temperatura ta' 2-8°C u jintużaw fi żmien 24 siegħa.

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal sa 12-il siegħa f' temperatura ambjentali (19-25°C). Mill-aspett mikrobijologiku, kunjetti miftuha jew prodott mediċinali miżmum f' siringi għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen wieqaf fil-friża (-25°C sa -15°C).

Ittrasporta u ddistribwixxi ffrizati (-85°C sa -15°C).

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett (hġieg tat-tip I) b'tapp (gomma butyl), għatu flip-off (polypropylene) u sigill tat-tip crimp (aluminju). Brineura għandu għatu flip-off aħdar u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ għandha għatu flip-off isfar.

Pakkett ta' tliet kunjetti: żewġ kunjetti ta' 10 ml, kull wieħed fih 150 mg ta' cerliponase alfa f' 5 ml ta' soluzzjoni; u kunjett wieħed ta' 10 ml, li jkun fih 5 ml ta' soluzzjoni għat-tlaħliħ.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Brineura għandu jingħata ma' komponenti ta' infużjoni li wrew li huma kimikament u fiżikament kompatibbli mal-ghoti ta' Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ. Apparati ta' aċċess intracerebroventrikulari bil-marka CE, u komponenti li jintremew wara l-użu elenkati hawn taht jew ekwivalenti għandhom jintużaw biex jingħata Brineura.

Apparati ta' aċċess intracerebroventrikulari murija bħala kompatibbli ma' Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ u użati fi studji kliniċi ta' Brineura jinkludu Codman HOLTER RICKHAM u HOLTER SALMON-RICKHAM Reservoirs, Codman Ventricular Catheter, u Medtronic CSF-Ventricular Reservoir (bil-kateter).

Brineura huwa kompatibbli ma' komponenti ta' infużjoni li jintremew wara l-użu magħmula minn PVC, PVC (mhux DEHP) polyethylene, polyethersulfone (PES), polypropylene (PP), u PTFE. Il-komponenti ta' infużjoni li ġejjin, li jintremew wara l-użu u li għandhom il-marka CE kienu użati fi provi kliniċi ta' Brineura:

- Siringa: Braun u BD Luer-Lok
- Sett ta' Estensjoni: linja Fresenius Injectomat®, Sett ta' Estensjoni Alaris CC, Tubu ta' Estensjoni Vygon Lectro-Cath
- Sett ta' Estensjoni b'filtru ta' 0.2 micron: Impromediform GmbH
- Labra tal-port: Labar Deltec GRIPPER

Preparazzjoni għall-ghoti ta' Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ

Il-komponenti li ġejjin (li mhumiex ipprovduti) huma meħtieġa għal għoti kif suppost ta' Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ (ara Figura 1 f' sezzjoni 4.2). Il-komponenti tal-infużjoni kollha għandhom ikunu sterili. Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ huma fornuti u maħżuna ffrizati (ara sezzjoni 6.4).

- Pompa tas-siringa programmabbli ma' firxa tal-ghoti xieraq, l-eżattezza tar-rata tal-ghoti, u allarmi għall-ghoti skorrett jew okkluzjoni. Il-pompa għandha tkun programmabbli li tagħti l-prodott mediċinali b' rata kostanti ta' 2.5 ml/hr.
- Żewġ siringi li jintużaw darba biss kompatibbli mal-pompa. Volum ta' siringa ta' minn 10 sa 20 ml hu rakkomandat.
- Żewġ labar tas-siringi ipodermiċi li jintużaw darba biss, (21 G, 25.4 mm).
- Sett tal-infużjoni wieħed li jintuża darba biss. Linja ta' estensjoni tista' tiġi miżjuda jekk meħtieġa. Tul ta' 150 sa 206 cm (li ma taqbiżx 400 cm) u li għandhom dijametru intern ta' 0.1 cm huma rakkomandati.

- Filtru inline ta' 0.2 μm huwa mehtieg. Il-filtru inline jista' jkun integrali ghas-sett tal-infuzjoni. Il-filtru inline għandu jitqiegħed kemm prattikament possibbli qrib il-labra tal-port.
- Labra tal-port mhux coring b'gejg ta' 22 jew iżgħar u tul suggerit ta' 16 mm. Irreferi għar-rakkomandazzjoni tal-manifattur tal-apparat ta' aċċess intracerebroventrikulari għal-labra tal-port.
- Siringa waħda sterili vojta li tintuża darba biss (għall-ġbir ta' CSF biex jiċċekkjaw li m'hemmx ostakolu).

Nizzel Brineura u s-soluzzjoni għat-tlahliħ mill-friza

Nizzel il-kunjetti ta' Brineura u soluzzjoni għat-tlahliħ mill-friza f' temperatura ambjentali għal madwar 60 minuta. **Tnizzilx il-friza jew issahhan** il-kunjetti b'xi mod iehor. **Thawwadx** il-kunjetti. Kondensazzjoni se ssehh matul il-perjodu ta' tnizzil mill-friza. Li tnizzel il-kunjetti mill-friza barra mill-kartuna huwa rakkomandat.

Brineura u s-soluzzjoni għat-tlahliħ għandhom jinżlu mill-friza kompletament u għandhom jintużaw immedjatament (ara sezzjoni 6.3).

Tergax tiffriża l-kunjetti jew is-siringi li fihom Brineura jew soluzzjoni għat-tlahliħ.

Spezzjona l-kunjetti ta' Brineura u soluzzjoni għat-tlahliħ imnizzla mill-friza

Spezzjona l-kunjetti biex tiżgura li huma mnizzla mill-friza kompletament. Brineura u s-soluzzjoni għat-tlahliħ għandhom ikunu ċari għal kemxejn opalexxenti u bla kulur sa sofor ċari. Il-kunjetti ta' Brineura jista' kultant ikun fihom fibri translucidi rqaq jew partiċelli opaki. Dawn il-partiċelli li jsehhu b'mod naturali huma cerliponase alfa. Dawn il-partiċelli huma mnehhija permezz tal-filtru inline ta' 0.2 μm mingħajr ma jkollhom effett traċċabbli fuq il-purità jew qawwa ta' Brineura.

Is-soluzzjoni għat-tlahliħ tista' tikkonsisti f'partiċelli li jinhallu meta l-kunjett jiġi mnizzel mill-friza għalkollox.

Tużax jekk is-soluzzjonijiet huma skuluriti jew jekk ikun hemm xi materjal partikulat iehor barrani fis-soluzzjonijiet.

Igbed Brineura

Immarka siringa waħda sterili mhux użata "Brineura" u wahhal labra tas-siringa. Nehhi l-ghotjien flip-off hodor miż-żewġ kunjetti Brineura. Bl-użu ta' teknika asettika, igbed il-volum ta' soluzzjoni Brineura skont id-doża mehtieġa (ara t-Tabella 1 f'sezzjoni 4.2) fis-siringa sterili mmarkata "Brineura". Tiddilwix Brineura. Thallatx Brineura ma' xi prodott mediċinali iehor. Armi l-labra u kunjetti vojta kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Igbed soluzzjoni għat-tlahliħ

Iddetermina l-volum ta' soluzzjoni għat-tlahliħ mehtieġa biex tiżgura l-ghoti komplut ta' Brineura lill-ventrikoli ċerebrali. Ikkalkula l-volum għat-tlahliħ billi żżid il-volum għall-ipprajmjar tal-komponenti kollha tal-infuzjoni, inkluż l-apparat ta' aċċess intracerebroventrikulari.

Immarka siringa waħda sterili mhux użata "soluzzjoni għat-tlahliħ" u wahhal labra tas-siringa. Nehhi l-ghatu flip-off isfar mill-kunjett tas-soluzzjoni għat-tlahliħ. Bl-użu ta' teknika asettika, igbed il-volum xieraq ta' soluzzjoni għat-tlahliħ mill-kunjett fis-siringa sterili gdida mmarkata "soluzzjoni għat-tlahliħ". Armi l-labra u l-kunjetti vojta kif jitolbu l-ligijiet lokali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1192/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC
GALLI DRIVE FACILITY,
46 GALLI DRIVE, NOVATO,
94949,
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
L-IRLANDA

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku agġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
 - Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnejja ta' BRINEURA f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv, li jinkludi l-midja tal-komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn BRINEURA qed jitqiegħed fis-suq, kull professjonist tal-kura tas-saħħa li mistenni jimmaniġġja / jamministra l-prodott jiġi fornut bi programm edukattiv (jiġifieri gwida għad-dożaġġ u għall-ghoti), bil-għan li jiġi evitat u/jew minimizzat ir-riskju importanti identifikat ta' kwistjonijiet tal-apparat (infezzjoni/imblokkar/diżlokazzjoni), li jkun fihom tagħrif dwar:

- Kif taħžen BRINEURA;
- Il-kumplikazzjonijiet marbuta mal-apparat (jiġifieri infezzjonijiet, tnixxija u/jew falliment tal-apparat; l-integrità tal-apparat għandha tiġi kkonfermata minn newrokirurgu);
- Kif tipprepara BRINEURA u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ;
- Deskrizzjoni ta' stadju wara l-ieħor tal-infużjoni intraċerebroventrikulari ta' BRINEURA u l-ghoti tas-soluzzjoni għat-tlaħliħ (ipprovdata wara li l-infużjoni ta' BRINEURA tkun tlestiet)
- Kif tissorvelja l-pazjenti wara li jirċievu BRINEURA.

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

Deskrizzjoni:	Data mistennija
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Studju 190-501. Sabiex tiġi evalwata s-sigurtà fit-tul ta' cerliponase alfa, inkluża l-okkorrenza ta' reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva u anafilassi, l-MAH għandu jissottometti r-rizultati bbażati fuq sors xieraq ta' tagħrif derivat minn reġistru ta' pazjenti b'neural ceroid lipofuscinosis tat-tip 2 (CLN2).	Iridu jiġu sottomessi rapporti annwali bhala parti mill-valutazzjoni mill-ġdid annwali
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Studju 190-203. Sabiex tiġi evalwata iktar l-effettività tal-kura bhala progressjoni tardiva ta' skala klinika mutur-lingwa ta' CLN2 u sabiex jiġu evalwati iktar is-sigurtà u t-tollerabilità ta' cerliponase alfa, l-MAH għandu jissottometti r-rizultati tal-istudju 190-203 li jinkludu mill-inqas 5 pazjenti li għadhom m'għalqux is-sentejn.	Lulju 2020

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Brineura 150 mg soluzzjoni għal infużjoni
cerliponase alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' Brineura fih 150 mg cerliponase alfa f'5 ml ta' soluzzjoni (30 mg/ml)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti ta' Brineura u soluzzjoni għat-tlaħliħ:
Sodium phosphate dibasic heptahydrate;
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate;
Sodium chloride;
Potassium chloride;
Magnesium chloride hexahydrate;
Calcium chloride dihydrate;
Ilma għall-injezzjonijiet;

Ara fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għal infużjoni
Żewġ kunjetti ta' Brineura
Kunjett wieħed ta' soluzzjoni għat-tlaħliħ

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu singolu biss
Niżżel mill-friża f'temperatura ambjentali u uża immedjatament.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu intracerebroventrikulari

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:

Kunjetta miftuha jew prodotti fis-siringi ghandhom jintużaw immedjatement. Iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm wieqaf fil-friża ($-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$).
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tippoteġi mid-dawl.
Ittrasporta and ddistribwixxi ffriżat (-85°C sa -15°C).

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1192/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM</i>
--

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Brineura 150 mg soluzzjoni għal infużjoni
cerliponase alfa
Għall-użu intraċerebroventrikulari

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

150 mg/5 ml

6. OHRAJN

Nizzel mill-friża qabel l-użu.
Agħti Brineura qabel is-soluzzjoni għat-tlahlih.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KUNJETT
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Soluzzjoni għat-tlahlih għal Brineura
Għall-użu intraċerebroventrikulari

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5 ml

6. OHRAJN

Nizzel mill-friża qabel l-użu.
Aġti s-soluzzjoni għat-tlahlih wara Brineura

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Brineura 150 mg soluzzjoni għal infużjoni cerliponase alfa

▼ Din il-medicina hija sugġetta għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok iktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk int jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju, kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Brineura u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel int jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Brineura
3. Kif għandu jinghata Brineura
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Brineura
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Brineura u għalxiex jintuza

Brineura fih is-sustanza attiva cerliponase alfa, li tappartjeni lill-grupp ta' medicini magħrufa bħala terapiji għar-rimpjazzament tal-enzimi. Briunera jintuza għall-kura ta' pazjenti bil-marda ta' neuronal ceroid lipofuscinosis tat-tip 2 (CLN2), magħrufa wkoll bħala defiċjenza ta' tripeptidyl peptidase-1 (TPP1).

Persuni bil-marda ta' CLN2 m'għandhomx l-enzima TPP1 jew inkella għandhom ftit wisq minnha u dan jikkawża akkumulazzjoni ta' sustanzi magħrufa bħala materjali liżozomali ta' hażna. F'persuni bil-marda ta' CLN2, dawn il-materjali jakkumulaw f'ċerti partijiet tal-ġisem, l-iktar fil-moħħ.

Kif jaħdem Brineura

Din il-medicina tissostitwixxi l-enzima nieqsa, TPP1, li timminimizza l-akkumulazzjoni ta' materjali liżozomali ta' hażna. Din il-medicina taħdem sabiex tikkalma l-progressjoni tal-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma int jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Brineura

M'għandekx tinghata Brineura:

- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek kellkom reazzjonijiet allergiċi li jipperikolaw il-hajja, għal cerliponase alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6), u r-reazzjonijiet ikompli jsehhu meta cerliponase alfa jerga' jinghata.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom apparat impjantat sabiex jiddrejnja fluwidu żejjed mill-moħħ.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom sinjali ta' infezzjoni tal-apparat jew problemi bl-apparat. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jkompli l-kura ladarba l-infezzjoni jew il-problemi marbuta mal-apparat jiġu riżolti.

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellew lit-tabib tiegħek qabel ma int jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Brineura.

- Hemm çans li int jew it-tifel/tifla tieghek ikollkom problemi bl-apparat impjantat użat waqt il-kura bi Brineura (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”), li jinkludu infezzjoni jew difett fl-apparat. Il-kura tista’ tiġi interrotta jekk l-apparat għandu bżonn jinbidel, jew sakemm l-infezzjoni tirisolva. Kellem lit-tabib jekk għandek xi mistoqsijiet dwar l-apparat tieghek.
- Reazzjonijiet allergiċi li jipperikolaw il-hajja huma possibbli bi Brineura. It-tabib tieghek ser jimmonitorja lilek jew lit-tifel/tifla tieghek għal sintomi ta’ reazzjonijiet allergiċi li jipperikolaw il-hajja, bħal urtikarja, haġġ jew ħmura, xofftejn, ilsien u/jew griżmejn minfuhin, qtugħ ta’ nifs, haŋqa, kulur blu madwar il-ponot tas-swaba’ jew xufftejn, ton muskulari baxx, haġġ hażin jew inkontinenza.
- It-tabib tieghek ser jiċċekkja r-rata ta’ taħbit tal-qalb, pressjoni tad-demem, rata tan-nifs u t-temperatura tal-ġisem ta’ qabel, waqt u wara l-kura, tieghek jew tat-tifel/tifla tieghek. It-tabib jista’ jiddeċiedi li jkun hemm bżonn ta’ iktar monitoraġġ.
- It-tabib ser jiċċekkja għal attività elettrika tal-qalb mhux normali (ECG) kull 6 xhur. Jekk int jew it-tifel/tifla tieghek għandkom passat ta’ problemi fil-qalb, it-tabib jew l-infermier ser jimmonitorjaw l-attività tal-qalb waqt kull infużjoni.
- It-tabib tieghek jista’ jibgħat kampjuni ta’ fluwidu ċerebrali biex jiċċekkja għal sinjali ta’ infezzjoni.
- Brineura ma ngħatax lil pazjenti b’ mard fi stadju avanzat fi żmien il-bidu tal-kura jew lil tfal f’età ta’ inqas minn sentejn. It-tabib tieghek se jiddiskuti jekk kura bi Brineura hijiex tajba għalik jew għat-tifel/tifla tieghek.

Mediċini ohra u Brineura

Għid lit-tabib tieghek jekk int jew it-tifel/tifla tieghek qed tiehdu, haġġ dan l-aħħar jew tistgħu tiehdu xi mediċini ohra.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehdu din il-mediċina.

M’għandekx tirċievi kura bi Brineura matul it-tqala sakemm ma jkunx neċessarju b’ mod ċar. Mhuwiex magħruf jekk Brineura jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. It-treddigh għandu jitwaqqaf matul kura bi Brineura. Mhuwiex magħruf jekk Brineura għandux impatt fuq il-fertilità tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta’ magni

Mhux magħruf jekk Brineura jaffettwax l-abilità ta’ sewqan jew thaddim ta’ magni. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tieghek.

Brineura fih is-sodium.

Kull kunjett fih 44 mg ta’ sodium. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti li qegħdin fuq dieta ta’ sodium baxx.

3. Kif għandu jingħata Brineura

Hemm bżonn ta’ kirurgija biex jiġi impjantat l-apparat jekk inti jew it-tifel/tifla tieghek tridu tingħataw Brineura. Dan l-apparat jgħin lill-mediċina tasal f’ parti speċifika tal-moħħ.

Brineura ser jingħata fi sptar jew klinika minn tabib li jaf kif jingħataw mediċini għall-użu intracerebroventrikulari (infużjoni fil-fluwidu tal-moħħ).

Brineura ma ngħatax lil pazjenti f’età ta’ inqas minn sentejn jew ikbar minn tmien snin (fi żmien il-bidu tal-prova klinika). Teżisti esperjenza limitata fi ftit pazjenti ta’ sentejn.

Id-doża rakommandata ta’ Brineura hija bbażata fuq l-età tieghek jew tat-tifel/tifla tieghek, u hija mogħtija minn tabib jew infermiera darba gimgha iva u gimgha le kif ġej:

- twelid sa < 6 xhur: 100 mg
- 6 xhur sa < sena: 150 mg
- sena sa < sentejn: 200 mg (l-ewwel 4 doži), 300 mg (doži sussegwenti)
- ≥ sentejn: 300 mg

It-tabib tieghek jista' jaġġusta d-doża tieghek jew tat-tifel/tifla tieghek jew l-ammont ta' hin li fih tinghata l-medicina jekk l-infużjoni ma tkunx tollerata, jekk ikun hemm reazzjoni allergika jew jekk ikun hemm possibiltà ta' zieda ta' pressjoni fil-moħħ.

Il-medicina hija mogħtija bil-mod permezz tal-apparat impjantat. Wara li l-medicina tkun inghatat, tinghata infużjoni iqsar ta' soluzzjoni biex tlahlah Brineura mill-magni tal-infużjoni, sabiex id-doża kollha tasal fil-moħħ. Il-medicina u s-soluzzjoni ser jinghataw fuq medda minn sagħtejn sa 4 sigħat u 30 minuta, skont id-doża tieghek jew tat-tifel/tifla tieghek. It-tabib jista' jbaxxi id-doża jew ir-rata tal-infużjoni bbażati fuq ir-rispons għall-kura.

It-tabib jista' jagħti lilek jew lit-tifel/tifla tieghek medicini bħal antipiretiċi biex ibaxxu d-deni jew antiistaminiċi biex jikkuraw reazzjonijiet allergiċi qabel kull kura bi Brineura, sabiex inaqqsu l-effetti sekondarji li jistgħu jseħhu waqt jew ftit wara l-kura.

Jekk għandek iktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, saqsi lit-tabib tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kellem lit-tabib jew l-infermier tieghek minnufih jekk tesperjenza xi wieħed minn dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni (minn 1 sa 10 persuni)

- deni
- rimettar
- thossok irritabbli
- konvulżjonijiet (aċċessjonijiet)
- reazzjonijiet matul jew immedjatement wara li tinghata l-medicina, bħal urtikarja, ħakk jew ħmura, xufftejn, ilsien u/jew griżmejn minfuħin, qtugħ ta' nifs, ħanqa, kulur blu madwar il-ponot tas-swaba' jew xufftejn, nuqqas ta' ton fil-muskulatura, ħass ħażin jew inkontinenza

Effetti sekondarji komuni (minn 1 sa 10 persuni)

- infezzjonijiet batterjali relatati mal-apparat
- taħbit tal-qalb bil-mod
- l-apparat ma jiffunzjonax kif suppost minhabba imblukkar identifikat matul il-preparazzjoni għall-infużjoni

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata abbażi tad-*data* disponibbli)

- l-apparat ġie spostat u ma jiffunzjonax kif suppost meta ssir il-preparazzjoni għall-infużjoni

Din il-medicina għandha effetti sekondarji oħrajn:

Effetti sekondarji komuni ħafna:

- uġiġħ ta' ras
- zieda jew tnaqqis fil-proteina fil-fluwidu tal-moħħ
- riżultati anormali tal-attività elettrika tal-qalb (ECG)
- zieda fiċ-ċelluli fil-fluwidu spinali identifikata minn monitoraġġ tal-laboratorju
- infezzjoni ta' mniehrek jew griżmejk (riħ)
- problemi bil-labra (labra ta' infużjoni taqa' mill-apparat impjantat)

Effetti sekondarji komuni:

- uġiġh
- raxx
- urtikarja
- ras taqa' (bil-geddum jaqa' lejn is-sider)
- uġiġh fl-istonku
- tnixxija tal-apparat
- infafet fil-ħalq jew l-ilsien
- nefha jew ħmura fuq il-kappa tal-ġhajjn u l-abjad tal-ġhajnejn
- tħossok nervuż
- disturb tal-istonku jew l-imsaren

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta iktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Brineura

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-kunjetta u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen din il-medicina wieqfa fil-friza (-25°C sa -15°C). Ittrasporta u ddistribwixxi ffrizata (-85°C sa -15°C). Aħzen fil-pakkett oriġinali, sabiex tippoteġi mid-dawl.

Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ imnizzla mill-friza għandhom jintużaw minnufih. Il-prodott għandu jiġi rtirat biss minn kunjetta magħluqa immedjatement qabel l-użu. Jekk l-użu immedjat ma jkunx possibbli, kunjetta mhux miftuħa ta' Brineura jew soluzzjoni għat-tlaħliħ għandhom jinħażnu f'temperatura ta' 2-8°C u jintużaw fi żmien 24 siegħa.

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal sa 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (19-25°C). Mill-aspett mikrobijologiku, kunjetta miftuħa jew prodott medicinali miżmum f'siringi għandhom jintużaw immedjatement. Jekk ma jiġux użati immedjatement, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' ħażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek huwa responsabbli sabiex jaħzen Brineura. Huma wkoll responsabbli għar-rimi kif suppost tal-fdal ta' Brineura.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Brineura

- Is-sustanza attiva hi cerliponase alfa. Kull kunjett ta' Brineura fih 150 mg ta' cerliponase alfa f'soluzzjoni ta' 5 ml. Kull ml ta' soluzzjoni għal infużjoni fiha 30 mg ta' cerliponase alfa.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra ta' Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ huma: sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium chloride, potassium chloride, magnesium chloride hexahydrate, calcium chloride dihydrate, and ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Brineura fih sodium")

Kif jidher Brineura u l-kontenut tal-pakkett

Brineura u s-soluzzjoni għat-tlahliĥ huma soluzzjonijiet għal infużjoni. Is-soluzzjonijiet huma ċari sa f'tit opalexxenti, bla kulur sa sofor ċari; is-soluzzjoni ta' Brineura tista' xi drabi jkun fiha fibri translūċidi rqaq jew partiċelli opaki.

Daqsijiet tal-pakkett: 3 kunjetti (żewġ kunjetti ta' Brineura u kunjett ta' soluzzjoni għat-tlahliĥ), kull wieħed fih 5 ml ta' soluzzjoni.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
L-Irlanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'XX/SSSS

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Anness IV

**Konkluzjonijiet dwar l-ghoti tal-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq kondizzjonali
ppreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini**

Konklużjonijiet imressqa mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq taht kondizzjonijiet eċċezzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wiehed favorevoli biex jirrakkomanda l-ghoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq taht kondizzjonijiet eċċezzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.