

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Brineura 150 mg oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon Brineura bevat 150 mg cerliponase alfa* in 5 ml oplossing.

Elke ml oplossing voor infusie bevat 30 mg cerliponase alfa.

*Cerliponase alfa wordt geproduceerd in zoogdiercellen (ovariumcellen van de Chinese hamster).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 44 mg natrium in 5 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere tot enigszins doorschijnende en kleurloze tot lichtgele oplossing, die soms dunne doorschijnende vezels of ondoorschijnende deeltjes kan bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Brineura is geïndiceerd voor de behandeling van neuronale ceroidlipofuscinose type 2 (CLN2), ook bekend als tripeptidylpeptidase 1 (TPP1-)deficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Brineura mag uitsluitend worden toegediend door een opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die goed op de hoogte is van intracerebroventriculaire toedieningen in een gezondheidszorgomgeving.

Dosering

De aanbevolen dosis is om de andere week 300 mg cerliponase alfa toegediend via een intracerebroventriculaire infusie.

Bij patiënten van jonger dan 2 jaar worden lagere doses aanbevolen, zie rubriek Pediatriche patiënten.

Het wordt aanbevolen patiënten 30 tot 60 minuten vóór de start van de infusie voor te behandelen met antihistaminica met of zonder antipyretica.

Er moet regelmatig klinisch worden geëvalueerd of de langetermijnbehandeling kan worden voortgezet, door te beoordelen of de voordelen zwaarder wegen dan de mogelijke risico's bij individuele patiënten.

Dosisaanpassingen

Het kan noodzakelijk zijn om een dosisaanpassing te overwegen voor patiënten die de infusie mogelijk niet verdragen. De dosis kan worden verlaagd met 50% en/of de infusiesnelheid kan worden verlaagd tot een tragere snelheid.

Als de infusie wordt onderbroken vanwege een overgevoeligheidsreactie, moet deze worden herstart op ongeveer de helft van de oorspronkelijke infusiesnelheid waarbij de overgevoeligheidsreactie optrad.

De infusie moet worden onderbroken en/of de snelheid vertraagd bij patiënten bij wie naar het oordeel van de behandelend arts de intracraniele druk mogelijk stijgt tijdens de infusie, zoals valt af te leiden uit symptomen zoals hoofdpijn, misselijkheid, braken of bewustzijnsdaling. Deze voorzorgsmaatregelen zijn vooral van belang bij patiënten jonger dan 3 jaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Brineura bij kinderen jonger dan 3 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor kinderen van 2 jaar en geen klinische gegevens voor kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 5.1). De dosering die wordt voorgesteld bij kinderen jonger dan 2 jaar is geschat op basis van de hersenmassa.

Behandeling met Brineura werd gestart bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 8 jaar in klinische onderzoeken. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten ouder dan 8 jaar. Behandeling moet zijn gebaseerd op de voordelen en risico's voor de individuele patiënt zoals beoordeeld door de arts.

De geselecteerde dosering voor de patiënten is gebaseerd op de leeftijd ten tijde van de behandeling en moet dienovereenkomstig worden aangepast (zie Tabel 1). Bij patiënten jonger dan 3 jaar is de aanbevolen dosis in overeenstemming met de dosering gebruikt in het lopende klinische onderzoek 190-203, zie rubriek 5.1.

Tabel 1: Dosis en volume van Brineura

Leeftijdsgroepen	Totale toegediende dosis om de week (mg)	Volume van Brineura-oplossing (ml)
Geboorte tot < 6 maanden	100	3,3
6 maanden tot < 1 jaar	150	5
1 jaar tot < 2 jaar	200 (eerste 4 doses) 300 (daaropvolgende doses)	6,7 (eerste 4 doses) 10 (daaropvolgende doses)
2 jaar en ouder	300	10

Wijze van toediening

Intracerebroventriculair gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Tijdens de bereiding en toediening moet een strikt aseptische techniek worden gehanteerd.

Brineura en de spoeloplossing mogen uitsluitend worden toegediend via de intracerebroventriculaire route. Elke injectieflacon met Brineura en de spoeloplossing zijn uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

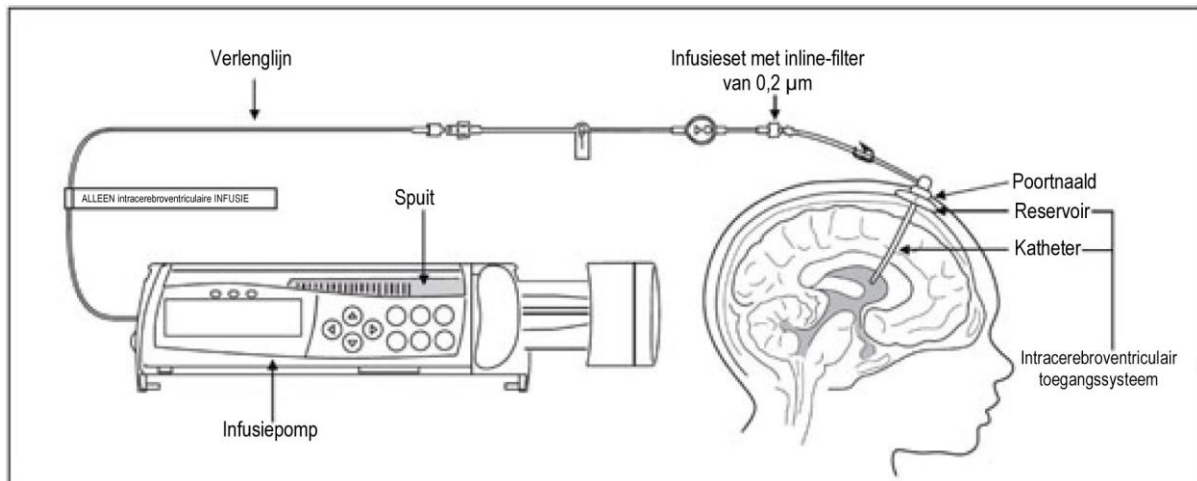
Brineura wordt toegediend aan de cerebrospinale vloeistof (cerebrospinal fluid; CSF) door middel van infusie via een reservoir en katheter die chirurgisch zijn geïmplantéerd (intracerebroventriculair toegangssysteem). Het intracerebroventriculaire toegangssysteem moet worden geïmplantéerd vóór de eerste infusie. Het geïmplantéerde intracerebroventriculaire toegangssysteem moet geschikt zijn voor toegang tot de hersenventrikels om therapeutica toe te dienen.

Na infusie van Brineura moet een berekende hoeveelheid spoeloplossing worden gebruikt om de onderdelen van het infuus, waaronder het intracerebroventriculaire toegangssysteem, te spoelen zodat Brineura volledig wordt toegediend en de doorgankelijkheid van het intracerebroventriculaire toegangssysteem behouden blijft (zie rubriek 6.6). De injectieflacons met Brineura en de spoeloplossing moeten vóór toediening worden ontdooid. De infusiesnelheid voor Brineura en de spoeloplossing is 2,5 ml/uur. De volledige infusietijd, met inbegrip van Brineura en de vereiste spoeloplossing, bedraagt ongeveer 2 tot 4,5 uur, afhankelijk van de dosis en het toegediende volume.

Intracerebroventriculaire infusie van Brineura

Dien Brineura **vóór** de spoeloplossing toe.

1. Label de infusielijn met 'Uitsluitend voor intracerebroventriculaire infusie'.
2. Bevestig de injectiespuit die Brineura bevat aan de verlenglijn, indien gebruikt; bevestig de injectiespuit anders aan de infusieset. De infusieset moet worden voorzien van een 0,2 µm in-linefilter. Zie afbeelding 1.
3. Vul de infusie-onderdelen met Brineura voor.
4. Inspecteer de hoofdhuid op tekenen van lekkage of een storing van het intracerebroventriculaire toegangssysteem en op mogelijke infecties (zwelling, erytheem van de hoofdhuid, extravasatie van vloeistof of uitstulping van de hoofdhuid rond of boven het intracerebroventriculaire toegangssysteem). Dien Brineura niet toe als er klachten en verschijnselen zijn van acute lekkage van het intracerebroventriculaire toegangssysteem, falen van het toegangssysteem of een infectie die verband houdt met het toegangssysteem (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
5. Bereid de hoofdhuid voor op de intracerebroventriculaire infusie met een aseptische techniek conform de zorgstandaard van de instelling.
6. Voer de poortnaald in het intracerebroventriculaire toegangssysteem in.
7. Bevestig een aparte lege steriele injectiespuit (niet groter dan 3 ml) aan de poortnaald. Zuig 0,5 ml tot 1 ml CSF op om de doorgankelijkheid van het intracerebroventriculaire toegangssysteem te controleren.
 - **Geef de CSF niet terug aan het intracerebroventriculaire toegangssysteem.** CSF-monsters moeten routinematig worden verzonden voor controle op infectie (zie rubriek 4.4).
8. Sluit de infusieset aan op de poortnaald (zie afbeelding 1).
 - Zet de onderdelen vast overeenkomstig de zorgstandaard van de instelling.
9. Plaats de injectiespuit die Brineura bevat in de infusiepomp en programmeer de pomp met een infusiesnelheid van 2,5 ml per uur.
 - Programmeer de alarmen van de pomp om af te gaan op de gevoeligste instellingen voor de druk-, snelheids-, en volumegrenzen. Zie de bedieningshandleiding voor de infusiepomp van de fabrikant.
 - **Dien Brineura niet toe als bolus of handmatig.**
10. Start de infusie van Brineura met een snelheid van 2,5 ml per uur.
11. Inspecteer het infusiesysteem periodiek tijdens de infusie op tekenen van lekkage of verstoorde toediening.
12. Verifieer dat de 'Brineura'-injectiespuit in de infuuspomp leeg is nadat de infusie is voltooid. Maak de lege injectiespuit los van de pomp en koppel de lijnen af. Voer de lege injectiespuit af overeenkomstig de lokale voorschriften.



Afbeelding 1: Opstelling infusiesysteem

Intracerebroventriculaire infusie van de spoeloplossing

Dien de verstrekte spoeloplossing toe **nadat** de infusie van Brineura is voltooid.

1. Bevestig de injectiespuit met daarin het berekende volume spoeloplossing aan de onderdelen van het infusiesysteem (zie rubriek 6.6).
2. Plaats de injectiespuit met daarin de spoeloplossing in de infusiepomp en programmeer de pomp met een infusiesnelheid van 2,5 ml per uur.
 - Programmeer de alarmen van de pomp om af te gaan op de gevoeligste instellingen voor de druk-, snelheids-, en volumegrenzen. Zie de bedieningshandleiding voor de infusiepomp van de fabrikant.
 - **Dien de spoeloplossing niet toe als bolus of handmatig.**
3. Start de infusie van de spoeloplossing met een snelheid van 2,5 ml per uur.
4. Inspecteer het infuussysteem periodiek tijdens de infusie op tekenen van lekkage of verstoorde toediening.
5. Verifieer dat de spuit met 'spoeloplossing' in de infusiepomp leeg is nadat de infusie is voltooid. Maak de lege injectiespuit los van de pomp en koppel de lijnen af.
6. Verwijder de poortnaald. Pas lichte druk toe en verbind de infusieplaats overeenkomstig de zorgstandaard van de instelling.
7. Voer de onderdelen van het infuus, de naalden, ongebruikte oplossingen en ander afvalmateriaal af overeenkomstig de lokale voorschriften.

Voor instructies over bereiding van het geneesmiddel en de spoeloplossing voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Levensgevaarlijke anafylactische reactie op de werkzame stof of op een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, indien hernieuwde toediening niet succesvol is (zie rubriek 4.4).

CLN2-patiënten met een ventriculoperitoneale shunt.

Brineura mag niet worden toegediend zolang er tekenen zijn van acute lekkage of een storing van het intracerebroventriculaire toegangssysteem, of van een infectie die verband houdt met het toegangssysteem (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Complicaties die verband houden met het toegangssysteem

Brineura moet worden toegediend met een aseptische techniek om het risico van infectie te beperken. In klinische onderzoeken zijn voorvallen van infecties waargenomen die verband hielden met intracerebroventriculaire toegangssystemen. In deze gevallen werden antibiotica toegediend, werd het intracerebroventriculaire toegangssysteem vervangen en de behandeling met Brineura voortgezet.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de hoofdhuid vóór elke infusie te inspecteren op de integriteit van de huid, om er zeker van te zijn dat het intracerebroventriculaire toegangssysteem niet is aangetast. Inspectie van de infusieplaats en controle van de doorgankelijkheid moeten worden uitgevoerd om lekkage en/of een storing in het intracerebroventriculaire toegangssysteem op te sporen voordat de infusie van Brineura wordt gestart (zie rubrieken 4.2 en 4.3). Overleg met een neurochirurg kan noodzakelijk zijn om de integriteit van het toegangssysteem te bevestigen. De behandeling met Brineura moet worden onderbroken bij een storing van het apparaat; vervanging van het toegangssysteem kan noodzakelijk zijn vóór daaropvolgende infusies.

In geval van complicaties die verband houden met het intracerebroventriculaire toegangssysteem raadpleegt u de productinformatie van de fabrikant voor verdere instructies.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die vatbaar zijn voor complicaties door intracerebroventriculaire toediening van geneesmiddelen, waaronder patiënten met een obstructief hydrocefalus.

Klinische controle en controle door laboratorium

De vitale functies moeten worden bewaakt vóór de start van de infusie, periodiek tijdens de infusie en na de infusie in een zorgomgeving. Na afloop van de infusie moet de status van de patiënt klinisch worden beoordeeld; observatie kan gedurende een langere periode noodzakelijk zijn, indien klinisch geïndiceerd, vooral bij patiënten die jonger zijn dan 3 jaar.

Bewaking met een elektrocardiogram (ECG) tijdens de infusie moet worden uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van bradycardie, geleidingsstoornis of met een structurele hartziekte, aangezien sommige patiënten met CLN2 een geleidingsstoornis of hartziekte kunnen ontwikkelen. In cardiaal normale patiënten dienen om de 6 maanden reguliere ECG's met 12 afleidingen te worden gemaakt.

CSF-monsters dienen routinematig voor onderzoek naar het laboratorium te worden verzonden om subklinische infecties door het toegangssysteem op te sporen (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

In klinische trials zijn geen patiënten met gevorderde ziekteprogressie bij de start van de behandeling opgenomen en er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor kinderen < 2 jaar. Bij patiënten met gevorderde CLN2 en pasgeborenen is de integriteit van de bloed-hersenbarrière mogelijk verminderd. De effecten van de potentieel verhoogde blootstelling aan het geneesmiddel in de periferie zijn onbekend.

Anafylaxie

Anafylaxie is niet gemeld bij gebruik van Brineura tijdens klinische trials; het risico op anafylaxie kan echter niet worden uitgesloten. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen zich bewust te zijn van de mogelijke symptomen van anafylaxie zoals: gegeneraliseerde urticaria, pruritus of flushing, gezwollen lippen, tong en/of uvula, dyspneu, bronchospasme, stridor, hypoxemie, hypotonie, syncope of incontinentie. Als voorzorgsmaatregel dient onmiddellijk geschikte medische ondersteuning

beschikbaar te zijn wanneer Brineura wordt toegediend. Als anafylaxie optreedt, is voorzichtigheid geboden bij hernieuwde toediening.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 44 mg natrium per injectieflacon Brineura en spoeloplossing. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Cerliponase alfa is een recombinant humaan eiwit en de systemische blootstelling is beperkt vanwege de intracerebroventriculaire toediening. Daarom is het onwaarschijnlijk dat er interacties tussen cerliponase alfa en geneesmiddelen gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen optreden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Brineura bij zwangere vrouwen. Er is geen onderzoek naar de voortplanting bij dieren uitgevoerd met Brineura. Het is niet bekend of Brineura schade aan de foetus kan veroorzaken als het wordt toegediend aan een zwangere vrouw of het voortplantingsvermogen kan aantasten. Brineura dient uitsluitend aan een zwangere vrouw te worden gegeven als dat duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van cerliponase alfa in de moedermelk, de effecten van cerliponase alfa op een kind dat borstvoeding krijgt of over de effecten van cerliponase alfa op de melkproductie. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Brineura.

Vruchtbaarheid

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren of mensen uitgevoerd met cerliponase alfa.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar de invloed van Brineura op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen beschreven in deze rubriek werden geëvalueerd bij 24 patiënten met CLN2 die ten minste één dosis Brineura kregen in klinische onderzoeken van maximaal 141 weken. De meest voorkomende (> 20%) bijwerkingen die werden waargenomen tijdens klinische trials met Brineura zijn onder andere pyrexie, laag eiwitgehalte in CSF, afwijkingen op het ECG, braken, bovensteluchtweginfecties en overgevoeligheid. Er waren geen patiënten bij wie de behandeling moest worden gestaakt vanwege ongewenste voorvallen.

Tabel van bijwerkingen

De waargenomen bijwerkingen worden hieronder per systeem/orgaanklasse en frequentie vermeld, overeenkomstig de frequentieclassificatie van MedDRA gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden

(< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen worden gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2: Frequentie van bijwerkingen van Brineura

MedDRA Systeem/orgaanklasse	MedDRA Voorkeursterm	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovensteluchtweginfectie Conjunctivitis Infectie die verband houdt met het toegangssysteem ^a	Zeer vaak Vaak Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Zeer vaak
Psychische stoornissen	Prikkelbaarheid	Zeer vaak
Hartaandoeningen	Bradycardie	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Voorvallen van convulsies ^b Hoofdpijn Pleiocytose CSF Dropped head-syndroom	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak
Maag-darmstelselaandoeningen	Braken Buikpijn Blaarvorming mondslijmvlies Blaarvorming tong Maag-darmstelselaandoening	Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Uitslag Urticaria	Vaak Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie ^c Gevoel van nervositeit Pijn	Zeer vaak Vaak Vaak
Onderzoeken	Eiwitgehalte CSF verhoogd Afwijkingen op ECG Eiwitgehalte CSF verlaagd	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak
Problemen met producten	Probleem met het toegangssysteem: Lekkage van het toegangssysteem Occlusie van het toegangssysteem ^d Verplaatsing van het toegangssysteem ^e Probleem met de naald ^f	Vaak Vaak Niet bekend Zeer vaak

^a*Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*

^bAtonische aanvallen, klonische convulsie, drop attacks, epilepsie, gegeneraliseerde tonisch-klonische aanval, myoklonische epilepsie, partiële aanvallen, absence-epilepsie, aanval, aanvalscluster en status epilepticus

^cPyrexie omvat de gecombineerde voorkeurstermen 'Pyrexie' en 'Verhoogde lichaamstemperatuur'

^dObstructie van de stroom door de katheter

^eVerplaatsing van het hulpmiddel kwam niet voor in klinische trials

^fLosraken van de infuusnaald

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Convulsies

Convulsies zijn een vaak voorkomend klinisch symptoom van CLN2 en optreden ervan wordt verwacht in deze populatie. Over het geheel genomen hadden 23 (96%) patiënten die cerliponase alfa kregen een voorval dat gekoppeld kon worden aan de gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdracht voor convulsies. De vaakst gemelde convulsievoorvallen omvatten aanvallen, epilepsie en gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. Het totale percentage convulsievoorvallen die een temporele relatie hadden met de toediening van cerliponase alfa was 17%; de voorvallen waren licht tot matig, graad 1 tot 2 in intensiteit. Over het geheel genomen werd 6% van alle convulsievoorvallen in verband gebracht met cerliponase alfa. De voorvallen varieerden van licht tot hevig, CTCAE-

graad 1-4. De convulsies verdwenen met standaardanticonvulsiva en leidden niet tot stopzetting van de behandeling met Brineura.

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties werden gemeld bij 14 van de 24 patiënten (58%) die werden behandeld met Brineura. Hevige (CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) van graad 3) overgevoelighedsreacties traden op bij drie patiënten; geen van de patiënten heeft de behandeling gestaakt. De meest voorkomende verschijnselen waren pyrexie met braken, pleiocytose of prikkelbaarheid, die niet stroken met de klassieke immuungemedieerde overgevoeligheid. Deze bijwerkingen werden waargenomen tijdens of binnen 24 uur na afloop van de infusie van Brineura en verstoorde de behandeling niet. De symptomen verdwenen na verloop van tijd of na toediening van antipyretica, antihistaminica en/of glucocorticosteroiden.

Immunogeniteit

Antidrugantistoffen (ADA's) werden gedetecteerd in zowel serum als CSF bij respectievelijk 79% en 21% van de patiënten die werden behandeld met cerliponase alfa gedurende ten hoogste 107 weken. Geneesmiddelspecifieke neutraliserende antistoffen (neutralizing antibodies; NAb's) die de receptorgemedieerde cellulaire opname van cerliponase alfa kunnen remmen, werden niet gedetecteerd in de CSF. Er werd geen verband gevonden tussen ADA-titers in serum of CSF en de incidentie of hevigheid van de overgevoeligheid. Patiënten die matige ongewenste voorvallen van overgevoeligheid hadden, werden getest op geneesmiddelspecifiek IgE en bleken negatief te zijn. Er werden geen correlaties gevonden tussen hogere ADA-titers en een afname in de maten voor de werkzaamheid. Er bleek geen effect van ADA's in serum of CSF op de farmacokinetiek in respectievelijk plasma of CSF.

Pediatrische patiënten

Een lopend onderzoek levert ervaring op met twee patiënten van 2 jaar behandeld met Brineura 300 mg om de week (zie rubriek 5.1). Beide patiënten hebben 8 infusies gehad en het algehele veiligheidsprofiel van Brineura bij deze jongere patiënten blijkt consistent te zijn met het veiligheidsprofiel dat wordt waargenomen bij oudere kinderen. Er is momenteel geen klinische ervaring met Brineura bij kinderen jonger dan 2 jaar beschikbaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Geen gegevens beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere spijsverterings- en stofwisselingspreparaten, enzymen, ATC-code: A16AB17.

Werkingsmechanisme

Cerliponase alfa is een recombinante vorm van humaan tripeptidylpeptidase 1 (rhTPP1). Cerliponase alfa is een proteolytisch inactief pro-enzym (zymogeen) dat geactiveerd wordt in het lysosoom. Cerliponase alfa wordt opgenomen door doelcellen en getransloceerd naar de lysosomen via de kation-

onafhankelijke mannose-6-fosfaatreceptor (CI-MPR, ook bekend als M6P/IGF2-receptor). Het glycosyleringsprofiel van cerliponase alfa leidt tot een consistente cellulaire opname en lysosomale targeting voor activering.

Het geactiveerde proteolytische enzym (rhTPP1) klooft tripeptiden van de N-terminus van het doeleiwit zonder bekende substraatspecificiteit. Een inadequaate TPP1-gehalte veroorzaakt CLN2, wat leidt tot neurodegeneratie, verlies van neurologische functie en overlijden tijdens de kinderjaren

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Brineura werden beoordeeld in een open-label, klinisch dosisescalatie-onderzoek (190-201) en in een lopend extensieonderzoek op lange termijn (190-202) bij patiënten met CLN2 in vergelijking met onbehandelde patiënten met CLN2 uit een database voor natuurlijk ziekteverloop (controlegroep met een natuurlijk ziekteverloop). Voor deze onderzoeken is het aggregaat van de domeinen Motoriek en Taal gebruikt van een ziektespecifieke klinische beoordelingsschaal (zie Tabel 3) om de ziekteprogressie te evalueren. Elk domein omvat scores van 3 (grotendeels normaal) tot 0 (zwaar beperkt) voor een mogelijke totaalscore van 6, met stapsgewijze afname voor belangrijke voorvallen die tot verlies van eerder verworven functies van loopvaardigheid en spraak hebben geleid.

Tabel 3: Klinische beoordelingsschaal CLN2

Domein	Score	Beoordeling
Motoriek	3	Grotendeels normale gang. Geen opvallende ataxie, geen pathologische vallen.
	2	Zelfstandige gang, gedefinieerd als vermogen om zonder ondersteuning 10 stappen te zetten. Heeft duidelijk instabiliteit en kan zo nu en dan vallen.
	1	Heeft externe hulp nodig bij het lopen, of kan alleen kruipen.
	0	Kan niet langer lopen of kruipen.
Taal	3	Klaarblijkelijk normale taal. Begrijpelijk en grotendeels passend voor leeftijd. Nog geen achteruitgang opgemerkt.
	2	Taal is duidelijk abnormaal geworden: sommige verstaanbare woorden, kan korte zinnen vormen om concepten, verzoeken of behoeften kenbaar te maken. Deze score geeft een achteruitgang aan ten opzichte van een eerder vermogensniveau (van het individuele door het kind bereikte maximum).
	1	Nauwelijks te begrijpen. Enkele verstaanbare woorden.
	0	Geen verstaanbare woorden of uitingen.

In totaal 24 patiënten, in de leeftijd van 3 tot 8 jaar, werden om de week behandeld met 300 mg Brineura. In onderzoek 190-201 werden 23 patiënten gedurende 48 weken behandeld (1 patiënt trok zich terug na week 1 vanwege het onvermogen om verder te gaan met de onderzoeksprocedures). De gemiddelde CLN2-score bij baseline was 3,5 (standaarddeviatie (SD) 1,20) met een bereik van 1 tot 6; er werden geen patiënten met gevorderde ziekteprogressie onderzocht (inclusiecriteria: lichte tot matige progressie van CLN2). Alle 23 patiënten voltooiden onderzoek 190-201 en gingen verder met het lopende extensieonderzoek 190-202 waarin ze gedurende maximaal 124 weken om de week worden behandeld met 300 mg Brineura.

De bevindingen van onderzoek 190-201 en 190-202 werden vergeleken met een controlegroep met een natuurlijk ziekteverloop, die bestond uit patiënten die hadden voldaan aan de inclusiecriteria voor onderzoek 190-201 en 190-202. Resultaten van de controlegroep met een natuurlijk ziekteverloop tonen aan dat CLN2 een neurodegeneratieve ziekte is met een snelle progressie en een voorspelbare achteruitgang in de motoriek en taalfunctie, met een geschatte gemiddelde achteruitgang in de CLN2-score van 2 punten per 48 weken.

Het behandelingseffect bij patiënten die Brineura kregen, werd beoordeeld met behulp van de klinische beoordelingsschaal voor CLN2, en de resultaten werden vergeleken met de voorspelde afname van 2 punten per 48 weken in de controlegroep met een natuurlijk ziekteverloop. In onderzoek 190-201 hadden 20 van de 23 (87%) patiënten die gedurende 48 weken Brineura kregen geen niet-omgekeerde afname van 2 punten in de populatie van onbehandelde patiënten ($p = 0,0002$, binomiale test uitgaande van $p_0 = 0,50$). Bij in totaal 15 patiënten van de 23 (65%) nam de algehele CLN2-score niet af, ongeacht de baselinescore, en bij 2 van deze 15 patiënten nam de score met één punt tijdens de behandelperiode toe. Bij 5 patiënten nam de score met één punt af, en bij 3 patiënten nam de score met 2 punten af.

In onderzoek 190-201 was de gemiddelde mate van achteruitgang bij patiënten die om de week werden behandeld met 300 mg Brineura 0,40 punten per 48 weken. In vergelijking met de verwachte achteruitgang op basis van de natuurlijke voorgeschiedenis zijn de onderzoeksresultaten statistisch significant ($p < 0,0001$) (zie Tabel 4). Het waargenomen behandelingseffect werd klinisch relevant geacht in het licht van het natuurlijke ziekteverloop van onbehandelde CLN2.

Tabel 4: Klinische beoordelingsschaal motoriek-taal CLN2 van 0 tot 6 punten: mate van achteruitgang gedurende 48 weken (Intent-to-Treat (ITT)-populatie)

Mate van achteruitgang (punten/48 weken) ^a	Totaal (n = 23)	p-waarde ^b
Gemiddelde (SD)	0,40 (0,809) ^c	< 0,0001
Mediaan	0,00	
Min, max	-0,88; 2,02	
Grenzen 95% BI	0,05; 0,75	

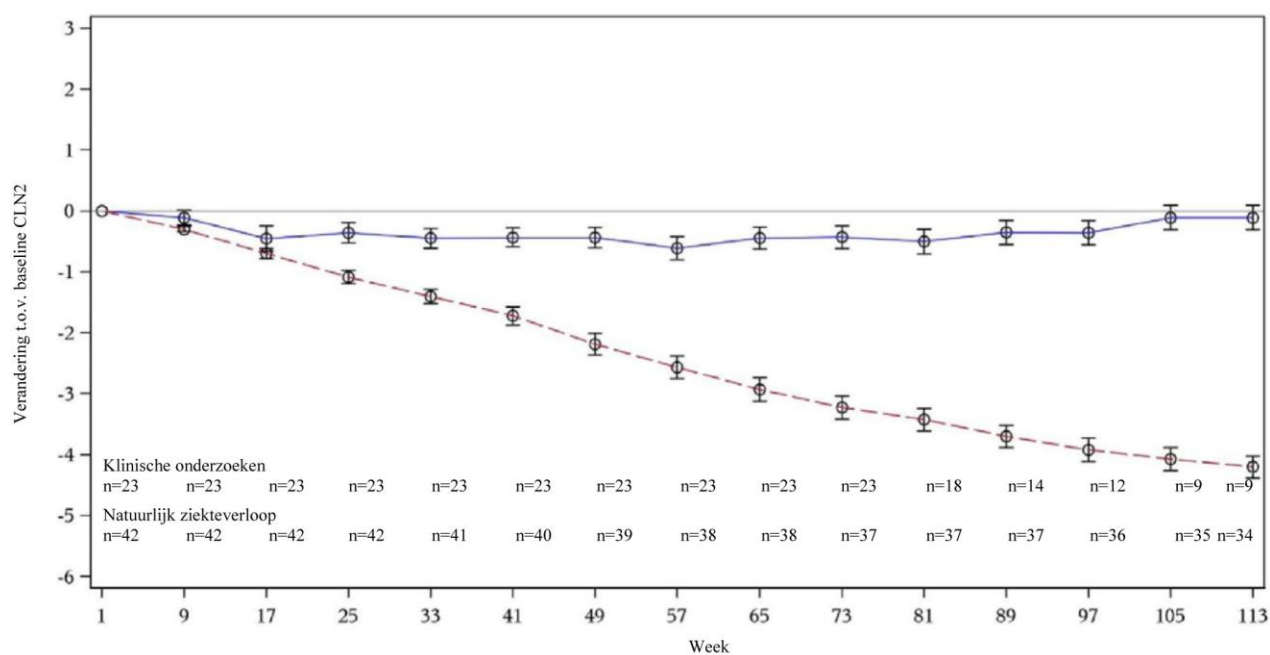
^aMate van achteruitgang van patiënt per 48 weken: (baseline CLN2-score - laatste CLN2-score)/(verstreken tijd in eenheden van 48 weken)

^bp-waarde op basis van een t-toets met 1 steekproef waarin de mate van achteruitgang werd vergeleken met de waarde 2

^cPositieve schattingen geven klinische achteruitgang weer; negatieve schattingen geven klinische verbetering weer

In het lopende onderzoek 190-202 blijft de mate van achteruitgang bij patiënten die worden behandeld met Brineura in vergelijking met de controlegroep met een natuurlijk ziekteverloop (N = 42 patiënten) een duurzaam behandelingseffect vertonen (gegevens van 3 juni 2016) (zie afbeelding 2).

Afbeelding 2: Gemiddelde verandering in CLN2-score ten opzichte van baseline (Controlegroep natuurlijk ziekteverloop vs. met Brineura behandelde patiënten, 300 mg om de week)



Verticale balken vertegenwoordigen de standaardfout van het gemiddelde

Ononderbroken lijn: klinisch onderzoek 190-201 en 190-202

Stippellijn: Controlegroep met een natuurlijk ziekteverloop 190-901

De scores voor gezichtsvermogen en convulsies blijven stabiel indien ze worden gecombineerd met de CLN2-score (domeinen motoriek en taal). Volumetriemetingen met MRI geven een afgenomen mate van verlies aan.

Pediatrische patiënten

Het is belangrijk om kinderen zo jong mogelijk te gaan behandelen, hoewel in het kernonderzoek geen patiënten van jonger dan 3 jaar waren opgenomen.

Onderzoek 190-203 is een lopend open-label klinisch onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid bij patiënten van de geboorte tot 18 jaar. De dosering was gebaseerd op een analyse van de verschillen in de waarden voor hersenmassa van kinderen jonger dan 3 jaar. Tot dusver lijken de resultaten voor de veiligheid bij jongere patiënten consistent met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij oudere kinderen. Er is momenteel geen klinische ervaring met Brineura beschikbaar bij kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.8).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Brineura in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met CLN2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke omstandigheden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van cerliponase alfa werd geëvalueerd bij patiënten met CLN2 die om de andere week gedurende ongeveer 4,5 uur een intracerebroventriculaire infusie van 300 mg kregen.

Alle farmacokinetische parameters waren vergelijkbaar na de eerste infusie op dag 1 en daaropvolgende infusies in week 5 en week 13. Dit wijst niet op schijnbare accumulatie of tijdsafhankelijke farmacokinetiek van cerliponase alfa in CSF of plasma bij toediening om de andere week van een dosis van 300 mg. De farmacokinetische parameters in de CSF werden beoordeeld bij 17 patiënten en worden samengevat in Tabel 5 hieronder. De farmacokinetiek van cerliponase alfa in plasma werd beoordeeld bij 13 patiënten; er werden een mediane T_{\max} van 12,0 uur (sinds de start van de infusie), een gemiddelde C_{\max} van 1,39 µg/ml, en een gemiddelde AUC_{0-t} van 24,1 µg uur/ml beschreven. Er bleek geen duidelijk effect van ADA's in serum of CSF op de farmacokinetiek in respectievelijk plasma of CSF.

Tabel 5: Farmacokinetische eigenschappen na eerste intracerebroventriculaire infusie (duur ongeveer 4 uur) van 300 mg cerliponase alfa in CSF

Parameter	CSF (N = 17) Gemiddelde (SD)
T_{\max}^* , uur	4,50 [4,25; 5,75]
C_{\max} , µg/ml	1490 (942)
AUC_{0-t} , µg uur/ml	9510 (4130)
V_z , ml	435 (412)
CL, ml/uur	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, uur	7,35 (2,90)

* T_{\max} uitgedrukt als de tijd sinds begin van infusie (ca. 4 uur) en voorgesteld als mediaan [min, max], en opgetreden bij de eerste monsternamen na infusie

Distributie

Het geschatte distributievolume van cerliponase alfa na intracerebroventriculaire infusie van 300 mg ($V_z = 435$ ml) is groter dan het gebruikelijke CSF-volume (100 ml), wat wijst op distributie naar weefsels buiten de CSF. De grote verhouding tussen CSF en plasma in de C_{\max} en AUC_{0-t} (respectievelijk ongeveer 1000 en 400) wijst erop dat het grootste deel van het toegediende cerliponase alfa binnen het CZS blijft. Intracerebroventriculaire toediening van cerliponase alfa zal naar verwachting niet leiden tot therapeutische concentraties in het oog vanwege de beperkte toegang vanuit de CSF tot de aangetaste cellen van de retina en de aanwezigheid van de bloed-retinabarrière.

Eliminatie

Cerliponase alfa is een eiwit en zal naar verwachting metabool worden afgebroken door peptidehydrolyse. Een verstoorde leverfunctie zal derhalve naar verwachting geen invloed hebben op de farmacokinetiek van cerliponase alfa.

Uitscheiding

Eliminatie van cerliponase alfa via de nieren wordt beschouwd als een minder belangrijke route voor de klaring.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden beperkte gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek van cerliponase alfa verkregen uit toxiciteitsonderzoeken met een eenmalige dosis bij apen en onderzoeken met herhaalde doses in een dashondmodel van klassieke laat-infantiele neuronale ceroidlipofuscinose type 2. Dit ziektemodel diende hoofdzakelijk om de farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen van cerliponase alfa te onderzoeken, maar was er ook op gericht om de toxiciteit van de stof te evalueren. De

resultaten van deze onderzoeken bij de dashond leveren echter geen betrouwbare voorspelling voor de veiligheid bij de mens op, doordat het schema van de infusies met cerliponase alfa verschillend was en uiterst variabel, zelfs binnen hetzelfde onderzoek, vanwege problemen met het verblijfskathetersysteem en belangrijke overgevoeligheidsreacties. Daarnaast werden deze onderzoeken uitgevoerd bij zeer kleine aantallen dieren, werd in de meeste groepen een eenmalige dosis getest en ontbraken geschikte controlegroepen. De niet-klinische ontwikkeling is derhalve niet afdoende met betrekking tot de klinische veiligheid van cerliponase alfa. Er is geen onderzoek naar de genotoxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Brineura en spoeloplossing

Natriumfosfaat dibasisch heptahydraat
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Natriumchloride
Kaliumchloride
Magnesiumchloridehexahydraat
Calciumchloridedihydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Ontdooide Brineura en spoeloplossing moeten onmiddellijk worden gebruikt. Het product mag pas onmiddellijk voor gebruik worden opgezogen uit de ongeopende injectieflacons. Als onmiddellijk gebruik niet mogelijk is, moeten de ongeopende injectieflacons Brineura of spoeloplossing worden bewaard bij 2-8 °C en binnen 24 uur worden gebruikt.

De oplossingen zijn bij gebruik gedurende maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (19-25 °C) chemisch en fysisch stabiel. Vanuit microbiologisch oogpunt dienen de open injectieflacons of het geneesmiddel in injectiespuiten onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Rechtop bewaren in de vriezer (-25 °C tot -15 °C).
Bevroren transporteren en distribueren (-85 °C tot -15 °C).
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon (type I glas) met een stopper (butylrubber), een flip-off-dop (polypropyleen) en krimpzegel (aluminium). Brineura heeft een groene flip-off-dop en de spoeloplossing heeft een gele flip-off-dop.

Verpakkingsgrootte van drie injectieflacons: twee injectieflacons van 10 ml met elk 150 mg cerliponase alfa in 5 ml oplossing; en één injectieflacon van 10 ml met 5 ml spoeloplossing.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Brineura dient te worden toegediend met infuusonderdelen die chemisch en fysisch compatibel zijn gebleken met toediening van Brineura en de spoeloplossing. Er dient een intracerebroventriculair toegangssysteem met een CE-markering en de hieronder vermelde wegwerpmaterialen of gelijkwaardig te worden gebruikt voor de toediening van Brineura.

Intracerebroventriculaire toegangssystemen die compatibel zijn gebleken met Brineura en de spoeloplossing en die zijn gebruikt in klinisch onderzoek met Brineura omvatten Codman HOLTER RICKHAM en HOLTER SALMON-RICKHAM-reservoirs, Codman ventriculaire katheter en Medtronic CSF-ventriculair reservoir (met katheter).

Brineura is compatibel met infuusonderdelen voor eenmalig gebruik gemaakt van pvc, pvc (niet-DEHP) polyethyleen, polyethersulfon (PES), polypropyleen (PP) en PTFE. De volgende infuusonderdelen voor eenmalig gebruik met CE-markering werden gebruikt in klinisch onderzoek met Brineura:

- Spuit: Braun en BD Luer-Lok
- Verlengset: Fresenius Injectomat® lijn, Alaris CC-verlengset, Vygon Lectro-Cat-verlengslang
- Verlengset met 0,2 micron-filter: Impromediform GmbH
- Poortnaald: Deltec GRIPPER naalden

Voorbereiding voor toediening van Brineura en spoeloplossing

De volgende onderdelen (niet geleverd) zijn vereist voor de juiste toediening van Brineura en de spoeloplossing (zie afbeelding 1 in rubriek 4.2). Alle onderdelen van het infuus moeten steriel zijn. Brineura en de spoeloplossing worden bevroren geleverd en bewaard (zie rubriek 6.4).

- Een programmeerbare infuuspomp met het juiste toedieningsbereik, de juiste nauwkeurigheid van de toedieningssnelheid, en alarmen voor onjuiste toediening of occlusie. De pomp moet kunnen worden geprogrammeerd om het geneesmiddel toe te dienen met een constante snelheid van 2,5 ml/uur.
- Twee spuitjes voor eenmalig gebruik die compatibel zijn met de pomputrusting. Spuitjes met een volume van 10 tot 20 ml worden aanbevolen.
- Twee naalden voor hypodermale injectiespuitjes voor eenmalig gebruik (21 G, 25,4 mm).
- Een infusieset voor eenmalig gebruik. Zo nodig kan een verlenglijn worden toegevoegd. Een lengte van 150 tot 206 cm (niet langer dan 400 cm) en een binnendiameter van 0,1 cm wordt aanbevolen.
- Een in-linefilter van 0,2 µm is noodzakelijk. De in-linefilter kan onderdeel uitmaken van de infusieset. De in-linefilter dient zo dicht mogelijk bij de poortnaald te worden geplaatst.
- Een niet-borende poortnaald (hubernaald) van 22 gauge of kleiner en een voorgestelde lengte van 16 mm. Zie de aanbevelingen van de fabrikant van het intracerebroventriculaire toegangssysteem voor de poortnaald.
- Eén lege steriele spuit voor eenmalig gebruik (voor afname van CSF om de doorgankelijkheid te controleren).

Brineura en de spoeloplossing laten ontdooien

Laat de injectieflacons met Brineura en spoeloplossing gedurende ongeveer 60 minuten ontdooien bij kamertemperatuur. Laat de injectieflacons **niet** op een ander manier ontdooien en warm ze **niet** op. Schud de injectieflacons **niet**. Tijdens de ontdooiperiode zal condensatie optreden. Het verdient aanbeveling de injectieflacons buiten de doos te laten ontdooien.

Brineura en de spoeloplossing moeten volledig ontdooid zijn en onmiddellijk worden gebruikt (zie rubriek 6.3).

Vries de injectieflacons **niet** opnieuw in en vries de spuiten met Brineura of spoeloplossing **niet** in.

De ontdooide injectieflacons met Brineura en spoeloplossing inspecteren

Inspecteer de injectieflacons om te garanderen dat ze volledig ontdooid zijn. Brineura en de spoeloplossing dienen helder tot enigszins opalescent en kleurloos tot lichtgeel te zijn. De injectieflacons met Brineura kunnen soms dunne doorschijnende vezels of ondoorschijnende deeltjes bevatten. Deze van nature voorkomende deeltjes zijn cerliponase alfa. Deze deeltjes worden verwijderd via de in-linefilter van 0,2 µm, zonder dat dit een detecteerbaar effect op de zuiverheid of sterkte van Brineura heeft.

De spoeloplossing kan deeltjes bevatten die oplossen als de injectieflacon volledig is ontdooid.

Niet gebruiken als de oplossingen verkleurd zijn of als er andere vreemde deeltjes in de oplossingen zitten.

Brineura opzuigen

Label één ongebruikte steriele injectiespuit met 'Brineura' en bevestig een injectienaald. Verwijder de groene flip-off-doppen van beide injectieflacons met Brineura. Zuig met een aseptische techniek het volume Brineura-oplossing overeenkomstig de vereiste dosis op (zie Tabel 1 in rubriek 4.2) in de steriele injectiespuit gelabeld 'Brineura'. Verdun Brineura niet. Meng Brineura niet met andere geneesmiddelen. Voer de naald en lege injectieflacons af overeenkomstig de lokale voorschriften.

Spoeloplossing opzuigen

Bepaal het volume spoeloplossing dat nodig is om te zorgen dat Brineura volledig wordt toegediend aan de hersenventrikels. Bereken het spoelvolumen door het volume voor het primen van alle onderdelen van het infuus met inbegrip van het intracerebroventriculaire toegangssysteem bij elkaar op te tellen.

Label één ongebruikte steriele injectiespuit met 'spoeloplossing' en bevestig een injectienaald. Verwijder de gele flip-off-dop van de injectieflacon met spoeloplossing. Zuig met een aseptische techniek de juiste hoeveelheid spoeloplossing op uit de injectieflacon in de nieuwe steriele injectiespuit gelabeld 'spoeloplossing'. Voer de naald en de injectieflacon met de resterende oplossing af overeenkomstig de lokale voorschriften.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1192/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC
GALLI DRIVE FACILITY,
46 GALLI DRIVE, NOVATO,
94949,
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
IERLAND

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor

geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de lancering van BRINEURA in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en indeling van de voorlichtingsmaterialen, met inbegrip van de communicatiemedia, distributievoorwaarden en andere aspecten van het programma.

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar BRINEURA in de handel wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die naar verwachting het product zullen hanteren/toedienen een voorlichtingsprogramma (d.w.z. instructies op het gebied van dosering en toediening) ontvangen, dat erop is gericht het belangrijke vastgestelde risico van problemen met het toegangssysteem (infectie/verstopping/verplaatsing) te voorkomen en/of te minimaliseren, met daarin informatie over:

- Hoe BRINEURA moet worden bewaard;
- De complicaties die verband houden met het toegangssysteem (d.w.z. infecties, lekkage en/of storing van het toegangssysteem; de integriteit van het toegangssysteem dient te worden bevestigd door een neurochirurg);
- Hoe BRINEURA en de spoeloplossing moeten worden bereid;
- Een gedetailleerde stapsgewijze beschrijving van de intracerebroventriculaire infusie van BRINEURA en de toediening van de spoeloplossing (verstrekt nadat de infusie van BRINEURA is voltooid)
- Hoe patiënten die BRINEURA krijgen dienen te worden geobserveerd.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): studie 190-501. Teneinde de veiligheid op lange termijn van cerliponase alfa te evalueren, met inbegrip van het optreden van ernstige overgevoelighedsreacties en anafylaxie, dient de vergunninghouder de resultaten in te dienen van een studie gebaseerd op een adequate gegevensbron afgeleid van een register van patiënten met neuronale ceroidlipofuscinose type 2 (CLN2).	Jaarlijkse verslagen in te dienen als onderdeel van de jaarlijkse herevaluatie
Studie naar de werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): studie 190-203. Teneinde de werkzaamheid van de behandeling als uitstel van de progressie van CLN2 op de klinische schaal voor motoriek-taal nader te evalueren, en de veiligheid en verdraagbaarheid van cerliponase alfa nader te evalueren, zal de vergunninghouder de resultaten van studie 190-203 indienen, met inbegrip van ten minste 5 patiënten jonger dan 2 jaar.	Juli 2020

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER.

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Brineura 150 mg oplossing voor infusie
cerliponase alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon met Brineura bevat 150 mg cerliponase alfa in 5 ml oplossing (30 mg/ml)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen Brineura en spoeloplossing:
Natriumfosfaat dibasisch heptahydraat;
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat;
Natriumchloride;
Kaliumchloride;
Magnesiumchloridehexahydraat;
Calciumchloridedihydraat;
Water voor injecties;

Zie bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
Twee injectieflacons met Brineura
Eén injectieflacon met spoeloplossing

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik
Laten ontdooien bij kamertemperatuur en onmiddellijk gebruiken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intracerebroventriculair gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Open injectieflacons of product in spuiten moeten onmiddellijk worden gebruikt. De bewaartijden en -omstandigheden voor gebruik vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Rechttop bewaren in de vriezer ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bevroren transporteren en distribueren (-85 °C tot -15 °C).

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1192/001

13. PARTIJNUMMER

LOT:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Brineura 150 mg oplossing voor infusie
cerliponase alfa
Intracerebroventriculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

150 mg/5 ml

6. OVERIGE

Laten ontgooien vóór gebruik.
Brineura vóór spoeloplossing toedienen.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Spoeloplossing voor Brineura
Intracerebroventriculair gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

Laten ontgooien vóór gebruik.
Spoeloplossing na Brineura toedienen.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Brineura 150 mg oplossing voor infusie cerliponase alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Brineura en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Brineura en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Brineura bevat de werkzame stof cerliponase alfa, dat behoort tot een groep geneesmiddelen die enzymvervangingstherapieën worden genoemd. Het wordt gebruikt om patiënten met neuronale ceroidlipofuscinose type 2 (CLN2), ook bekend als tripeptidylpeptidase 1 (TTP1-)deficiëntie, te behandelen.

Mensen met CLN2 missen het enzym dat TPP1 heet, of ze hebben er te weinig van. Dit veroorzaakt een opstapeling van stoffen die lysosomale opslagmaterialen worden genoemd. Bij mensen met CLN2 stapelen deze materialen zich op in bepaalde delen van het lichaam, hoofdzakelijk de hersenen.

Hoe werkt dit middel?

Dit geneesmiddel vervangt het ontbrekende enzym, TPP1, en beperkt zo de opstapeling van de lysosomale opslagmaterialen. Dit geneesmiddel werkt door de progressie van de ziekte te vertragen.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U of uw kind heeft een levensbedreigende allergische reactie gehad op cerliponase alfa of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. En deze reacties blijven optreden als cerliponase alfa opnieuw wordt gegeven.
- U of uw kind heeft een geïmplantiseerd toegangssysteem om extra vloeistof af te voeren uit de hersenen.
- U of uw kind heeft momenteel verschijnselen van een infectie door het toegangssysteem of problemen met het toegangssysteem. Uw arts kan besluiten om de behandeling voort te zetten zodra de infectie door het toegangssysteem of de problemen zijn verdwenen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u of uw kind dit middel krijgt.

- U of uw kind kan problemen krijgen met het geïmplanteerde toegangssysteem dat wordt gebruikt tijdens de behandeling met Brineura (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen), met inbegrip van een infectie of een storing in het toegangssysteem. De behandeling kan worden onderbroken indien het toegangssysteem moet worden vervangen of totdat de infectie is verdwenen. Neem contact op met uw arts als u vragen hebt over het toegangssysteem.
- Levensbedreigende allergische reacties zijn mogelijk met Brineura. Uw arts zal u of uw kind observeren op verschijnselen van levensbedreigende allergische reacties, zoals netelroos, jeuk of blozen, gezwollen lippen, tong en/of keel, kortademigheid, heesheid, blauw worden rond vingertoppen of lippen, lage spierspanning, flauwvallen of incontinentie.
- Uw arts zal de hartslag, bloeddruk, ademhalingsfrequentie en temperatuur van u of uw kind vóór, tijdens en na de behandeling controleren. De arts kan besluiten tot extra controles als dat nodig is.
- Uw arts zal om de 6 maanden controleren op abnormale elektrische activiteit van het hart (ecg). Als u of uw kind een voorgeschiedenis van hartproblemen heeft, zal de arts of verpleegkundige uw hartactiviteit tijdens elke infusie controleren.
- Uw arts kan monsters hersenvloeistof opsturen om deze te laten controleren op tekenen van infectie.
- Dit middel is niet eerder gegeven aan patiënten met gevorderde ziekte bij de start van de behandeling of aan kinderen jonger dan 2 jaar. Uw arts zal bespreken of behandeling met Brineura juist is voor u of uw kind.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Brineura nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U dient geen behandeling met Brineura te krijgen tijdens de zwangerschap, tenzij dat duidelijk noodzakelijk is. Het is niet bekend of Brineura in de moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Brineura. Het is niet bekend of Brineura invloed heeft op de vruchtbaarheid bij mensen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet bekend of Brineura invloed heeft op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Vraag uw arts om meer informatie.

Brineura bevat natrium

Elke injectieflacon bevat 44 mg natrium. Hiermee moet rekening worden gehouden door patiënten met een natriumarm dieet.

3. Hoe wordt dit middel gegeven?

U of uw kind zal een operatie moeten ondergaan om het toegangssysteem voor toediening van dit middel te implanteren. Het toegangssysteem helpt het geneesmiddel om een specifiek deel van de hersenen te bereiken.

Dit middel wordt gegeven door een arts die goed op de hoogte is van de toediening van geneesmiddelen voor intracerebroventriculair gebruik (infusie in de vloeistof van de hersenen) in een ziekenhuis of kliniek.

Dit middel is niet gegeven aan patiënten jonger dan 2 jaar of ouder dan 8 jaar (bij de start van het klinische onderzoek). Er is beperkte ervaring bij enkele patiënten van 2 jaar oud.

De aanbevolen dosis van dit middel is gebaseerd op de leeftijd van u of uw kind, en wordt om de andere week toegediend als volgt:

- geboorte tot < 6 maanden: 100 mg
- 6 maanden tot < 1 jaar: 150 mg
- 1 jaar tot < 2 jaar: 200 mg (eerste 4 doses), 300 mg (alle andere doses)
- ≥ 2 jaar: 300 mg

Uw arts kan de dosis van u of uw kind of de tijdsduur waarin het geneesmiddel wordt gegeven aanpassen als de infusie niet wordt verdragen, als er een allergische reactie is of als de druk in de hersenen mogelijk is gestegen.

Het geneesmiddel wordt langzaam door het geïmplanteerde toegangssysteem gepompt. Nadat het geneesmiddel is gegeven, wordt een kortere infusie gegeven van een oplossing om dit middel uit de infusieapparatuur te spoelen, zodat de volledige dosis de hersenen bereikt. Het geneesmiddel en de oplossing worden gegeven gedurende 2 tot 4 uur en 30 minuten, overeenkomstig de dosis van u of uw kind. Uw arts kan de dosis of infusiesnelheid verlagen, op basis van uw respons tijdens de behandeling.

De arts kan u of uw kind vóór elke behandeling met dit middel geneesmiddelen geven, zoals koortswerende middelen of antihistaminica, om allergische reacties te behandelen, om de bijwerkingen die kunnen optreden tijdens of kort na de behandeling te verminderen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- koorts
- braken
- prikkelbaarheid
- convulsies (aanvallen van bewusteloosheid met spiertrekkingen)
- reacties tijdens of kort nadat het geneesmiddel is gegeven, zoals netelroos, jeuk of blozen, gezwollen lippen, tong en/of keel, kortademigheid, heesheid, blauw worden rond de vingertoppen of lippen, lage spierspanning, flauwvallen of het niet kunnen ophouden van urine en/of ontlasting (incontinentie)

Bijwerkingen die vaak voorkomen (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- bacteriële infecties die verband houden met het toegangssysteem
- tragere hartslag
- toegangssysteem functioneert niet correct door een verstopping opgemerkt tijdens de voorbereiding voor de infusie

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- toegangssysteem is verplaatst en functioneert niet correct bij voorbereiding voor infusie

Dit geneesmiddel kan andere bijwerkingen veroorzaken:

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen:

- hoofdpijn
- verhoogd of verlaagd eiwitgehalte in de hersenvloeistof

- abnormale resultaten van de elektrische activiteit van het hart (ecg)
- toegenomen aantal cellen in de ruggenmergvloeistof, bepaald in laboratoriumonderzoek
- infectie van uw neus of keel (verkoudheid)
- probleem met de naald (de infuusnaald valt uit het geïmplanteerde toegangssysteem)

Bijwerkingen die vaak voorkomen:

- pijn
- uitslag
- netelroos
- omlaag vallen van het hoofd (zodat de kin richting de borst gaat)
- maagpijn
- lekkage van het toegangssysteem
- blaren in de mond of op de tong
- zwelling of roodheid van het ooglid en het witte deel van het oog
- zenuwachtigheid
- aandoening van de maag of darmen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de injectieflacons en doos na EXP. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Rechttop bewaren in de vriezer (-25 °C tot -15 °C). Bevroren transporteren en distribueren (-85 °C tot -15 °C). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Ontdooide Brineura en spoeloplossing dienen onmiddellijk te worden gebruikt. Het product mag pas onmiddellijk voor gebruik worden opgezogen uit de ongeopende injectieflacons. Als onmiddellijk gebruik niet mogelijk is, dienen de ongeopende injectieflacons Brineura of spoeloplossing te worden bewaard op 2-8° C en binnen 24 uur te worden gebruikt.

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik zijn aangetoond gedurende maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (19-25° C). Vanuit microbiologisch oogpunt dienen de open injectieflacons of het geneesmiddel in injectiespuiten onmiddellijk worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Uw arts of apotheker is verantwoordelijk voor het bewaren van dit middel. Zij zijn ook verantwoordelijk voor de juiste afvoer van al het ongebruikte geneesmiddel.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is cerliponase alfa. Elke injectieflacon met Brineura bevat 150 mg cerliponase alfa in 5 ml oplossing. Elke ml oplossing voor infusie bevat 30 mg cerliponase alfa.

- De andere stoffen in dit middel en de spoeloplossing zijn: natriumfosfaat dibasisch heptahydraat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, natriumchloride, kaliumchloride, magnesiumchloridehexahydraat, calciumchloridedihydraat, en water voor injecties (zie rubriek 2)

Hoe ziet Brineura eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Brineura en de spoeloplossing zijn oplossingen voor infusie. De oplossingen zijn helder tot enigszins doorschijnend, kleurloos tot lichtgeel; de Brineura-oplossing kan soms dunne doorschijnende vezels of ondoorschijnende deeltjes bevatten.

Verpakkingsgrootte: 3 injectieflacons (twee injectieflacons met Brineura en één injectieflacon met spoeloplossing), elk met 5 ml oplossing

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Bijlage IV

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het in de handel brengen onder uitzonderlijke omstandigheden kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.