

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Brineura 150 mg infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hvert hetteglass med Brineura inneholder 150 mg cerliponase alfa\* i 5 ml oppløsning.

Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 30 mg cerliponase alfa.

\*Cerliponase alfa er produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstere.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 44 mg natrium i 5 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar til svakt opaliserende og fargeløs til lysegul oppløsning som noen ganger kan inneholde tynne gjennomskinnelige fibre eller ugjennomsiktige partikler.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Brineura er indisert til behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1)-mangel.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Brineura bør kun administreres av opplært helsepersonell med kunnskap innen intracerebroventrikulær administrering i klinisk sammenheng.

#### Dosering

Den anbefalte dosen er 300 mg cerliponase alfa administrert én gang hver andre uke med intracerebroventrikulær infusjon.

Lavere doser er anbefalt hos pasienter under 2 år, se punktet for pediatrik populasjon.

Forbehandling av pasienter med antihistaminer med eller uten antipyretika er anbefalt 30 til 60 minutter før infusjonsstart.

Fortsettelse av langtidsbehandling skal regelmessig evalueres klinisk for den individuelle pasienten om hvorvidt nytten anses å oppveie for de potensielle risikoene.

## *Dosejusteringer*

Vurdering av dosejustering kan være nødvendig for pasienter som kanskje ikke tolererer infusjonen. Dosen kan reduseres med 50 % og/eller infusjonshastigheten kan senkes.

Dersom infusjonen avbrytes på grunn av en overfølsomhetsreaksjon, kan den startes opp igjen ved ca. halve infusjonshastigheten som ble gitt når overfølsomhetsreaksjonen inntraff.

Infusjonen bør avbrytes og/eller hastigheten senkes hos pasienter som i følge den behandlende legens vurdering har en mulig økning i intrakranielt trykk under infusjonen i henhold til symptomer som hodepine, kvalme, oppkast eller nedsatt mental tilstand. Disse forholdsreglene er spesielt viktige hos pasienter under 3 år.

## *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Brineura hos barn i alderen under 3 år har ennå ikke blitt fastslått. Begrensede data er tilgjengelig for barn på 2 år og ingen kliniske data er tilgjengelig for barn under 2 år (se pkt. 5.1). Foreslått dosering hos barn under 2 år er anslått basert på hjernemasse.

Behandling med Brineura ble igangsatt hos barn på 2 til 8 år i kliniske studier. Det foreligger begrensede data hos pasienter over 8 år. Behandlingen bør baseres på nytte og risiko for den individuelle pasienten slik legen vurderer det.

Doseringen valgt for pasientene baseres på alder ved behandlingstidspunkt og bør justeres i henhold til dette (se tabell 1). Hos pasienter under 3 år er anbefalt dose i samsvar med benyttet dosering ved den pågående kliniske studien 190-203, se punkt 5.1.

**Tabell 1: Dose og volum med Brineura**

<b>Aldersgrupper</b>	<b>Total dose administrert hver andre uke (mg)</b>	<b>Volum med Brineura-oppløsning (ml)</b>
Fødsel til < 6 måneder	100	3,3
6 måneder til < 1 år	150	5
1 år til < 2 år	200 (første 4 doser) 300 (påfølgende doser)	6,7 (første 4 doser) 10 (påfølgende doser)
2 år og eldre	300	10

## Administrasjonsmåte

### Intracerebroventrikulær bruk

#### *Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet*

Aseptisk teknikk må overholdes nøye under klargjøring og administrasjon.

Brineura og utskyllingsoppløsningen må kun administreres intracerebroventrikulært. Hvert hetteglass med Brineura og utskyllingsoppløsning er kun ment for engangsbruk.

Brineura administreres i cerebrospinalvæsken (CSF) med infusjon via et kirurgisk implantert reservoar og kateter (intracerebroventrikulær tilførselsenhet). Det intracerebroventrikulære tilgangsenheten må implanteres før den første infusjonen og må kunne gi tilgang til de cerebrale ventriklene for terapeutisk administrering.

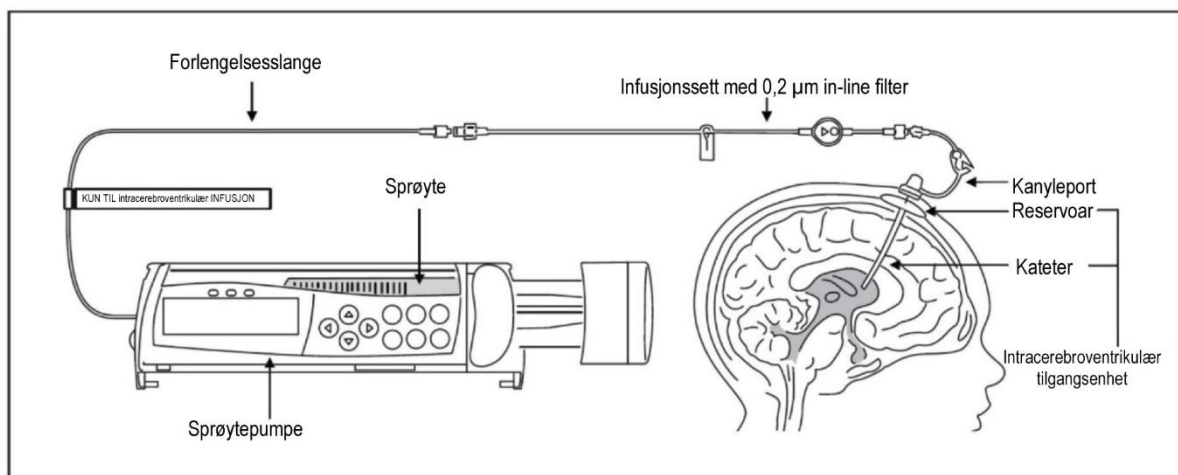
Etter infusjonen med Brineura skal en beregnet mengde med utskyllingsoppløsning brukes til å utskylle av infusjonskomponentene, inkludert den intracerebroventrikulære tilgangsenheten, for å få administrert hele

dosen av Brineura og for å holde tilgangsenheten åpen (se pkt. 6.6). Hetteglassene med Brineura og utskyllingsoppløsningen skal tines før administrering. Infusjonshastigheten for Brineura og utskyllingsoppløsningen er 2,5 ml/time. Den totale infusjonstiden, inkludert Brineura og utskyllingsoppløsningen, er ca. 2 til 4,5 timer, avhengig av dosen og volumet som administreres.

### *Intracerebroventrikulær infusjon av Brineura*

Administrer Brineura **før** utskyllingsoppløsningen.

1. Merk infusjonsslangen med «kun til intracerebroventrikulær infusjon».
2. Fest sprøyten med Brineura til forlengesslangen, hvis dette brukes, ellers festes sprøyten til infusjonssettet. Infusjonssettet må ha et 0,2 µm in-line filter. Se figur 1.
3. Fyll infusjonskomponentene med Brineura.
4. Inspiser hodebunnen for tegn på lekkasje fra eller svikt i den intracerebroventrikulære tilgangsenheten og for potensielle infeksjoner (hevelse, erytem i hodebunnen, ekstravasasjon av væske, eller utposninger i hodebunnen rundt eller over den intracerebroventrikulære tilgangsenheten) Ikke administrer Brineura dersom det er tegn eller symptomer på akutt lekkasje fra den intracerebroventrikulære tilgangsenheten, utstyrssvikt, eller utstyrsrelatert infeksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).
5. Klargjør hodebunnen for intracerebroventrikulær infusjon ved bruk av aseptisk teknikk i henhold til institusjonens standarder.
6. Sett portkanylen inn i den intracerebroventrikulære tilgangsenheten.
7. Koble til en separat, tom og steril sprøyte (ikke større enn 3 ml) til portkanylen. Trekk ut 0,5 ml til 1 ml med CSF for å kontrollere den intracerebroventrikulære tilgangsenhetens åpenhet.
  - **CSF må ikke tilbakeføres til det intracerebroventrikulære tilgangsenheten.** CSF-prøver skal rutinemessig sendes inn for infeksjonsovervåking (se pkt. 4.4).
8. Fest infusjonssettet til portkanylen (se figur 1).
  - Sikre komponentene forsvarlig i henhold til institusjonens standarder.
9. Plasser sprøyten med Brineura i sprøytepumpen og programmer pumpen til å levere med en infusjonshastighet på 2,5 ml per time.
  - Programmer pumpealarmene til å varsle ved de mest følsomme innstillingene for trykk-, hastighets- og volumgrenser. Se bruksanvisningen fra sprøytepumpens produsent for detaljer.
  - **Skal ikke leveres som bolus eller manuelt.**
10. Initier infusjonen med Brineura med en hastighet på 2,5 ml per time.
11. Inspiser infusjonssystemet regelmessig under infusjonen for tegn på lekkasje eller leveringssvikt.
12. Bekreft at «Brineura»-sprøyten i sprøytepumpen er tom etter at infusjonen er fullført. Løsne og fjern den tomme sprøyten fra pumpen og koble fra slangene. Kast den tomme sprøyten i henhold til lokale forskrifter.



**Figur 1: Oppsett av infusjonssystem**

## *Intracerebroventrikulær infusjon av utskyllingsoppløsningen*

Administrer den medfølgende utskyllingsoppløsningen **etter** at infusjonen med Brineura er fullført.

1. Fest sprøyten med det beregnede volumet med utskyllingsoppløsning til infusjonskomponentene (se pkt. 6.6).
2. Plasser sprøyten med utskyllingsoppløsning i sprøytepumpen og programmer pumpen til å levere med en infusjonshastighet på 2,5 ml per time.
  - Programmer pumpealarmene til å varsle ved de mest følsomme innstillingene for trykk-, hastighets- og volumgrenser. Se bruksanvisningen fra sprøytepumpens produsent for detaljer.
  - **Skal ikke leveres som bolus eller manuelt.**
3. Initier infusjonen med utskyllingsoppløsning med en hastighet på 2,5 ml per time.
4. Inspiser infusjonskomponentene regelmessig under infusjonen for tegn på lekkasje eller leveringssvikt.
5. Bekreft at «utskyllingsoppløsning»-sprøyten i sprøytepumpen er tom etter at infusjonen er fullført. Løsne og fjern den tomme sprøyten fra pumpen og koble fra infusjonsslangen.
6. Fjern portkanylen. Påfør lett trykk og bandasjer infusjonsstedet per institusjonens standarder.
7. Kast infusjonskomponentene, kanylene, ubrukte oppløsninger og annet avfallsmateriale i overensstemmelse med lokale forskrifter.

Se punkt 6.6 for instruksjoner om tilberedning av Brineura og utskyllingsoppløsning.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Livstruende anafylaktisk reaksjon overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, hvis reintroduksjon ikke er vellykket (se pkt. 4.4).

CLN2-pasienter med ventrikuloperitoneal shunt.

Brineura må ikke administreres så lenge det er tegn på lekkasje eller svikt i den intracerebroventrikulære tilgangsenheten, eller utstyrsrelatert infeksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Utstyrsrelaterte komplikasjoner

Brineura må administreres ved bruk av aseptisk teknikk for å redusere risikoen for infeksjon. Det ble sett hendelser med utstyrsrelaterte infeksjoner med intracerebroventrikulært utstyr i kliniske studier. I disse tilfellene ble antibiotika administrert, den intracerebroventrikulære tilgangsenheten ble byttet ut og behandlingen med Brineura fortsatte.

Helsepersonell skal inspisere at huden i hodebunnen er intakt for å kontrollere at den intracerebroventrikulære tilgangsenheten ikke er kompromittert før hver infusjon. Infusjonsstedet og utstyrets åpenhet skal kontrolleres for å påvise eventuelle lekkasjer og/eller svikt i den intracerebroventrikulære tilgangsenheten før infusjonen med Brineura initieres (se pkt. 4.2 og 4.3). Det kan være behov for en konsultasjon med en nevrokirurg for å bekrefte at utstyret er intakt. Behandlingen med Brineura skal avbrytes i tilfelle utstyrssvikt og kan kreve utskiftning av tilgangsutstyret før påfølgende infusjoner.

Se produsentens bruksanvisning for ytterligere anvisninger i tilfelle komplikasjoner relatert til det intracerebroventrikulære tilgangsutstyret.

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med tendens til komplikasjoner ved intracerebroventrikulær administrering av legemidler, inkludert pasienter med obstruktiv hydrocefalus.

## Klinisk- og laboratorieovervåkning

Vitale tegn skal overvåkes i helseinstitusjoner før infusjonen starter, regelmessig under infusjonen og etter infusjonen. Når infusjonen er fullført skal pasientens status evalueres klinisk og observasjon kan være nødvendig i lengre perioder dersom dette er klinisk indisert, spesielt hos pasienter som er under 3 år.

Overvåkning med elektrokardiogram (EKG) under infusjonen bør gjøres hos pasienter med en historie som innebærer bradykardi eller ledningsforstyrrelse, eller som har strukturell hjertesykdom, ettersom noen pasienter med CLN2-sykdom kan utvikle ledningsforstyrrelser eller hjertesykdom. Hos pasienter med normalt hjerte skal regelmessige evalueringer med 12-avledet EKG utføres hver 6. måned.

CSF-prøver skal rutinemessig sendes inn for testing for å påvise eventuelle subkliniske utstyrsinfeksjoner (se pkt. 4.2).

## Pediatrisk populasjon

Ingen pasienter med avansert sykdomsprogresjon ved behandlingsstart ble tatt med i de kliniske studiene, og ingen kliniske data er tilgjengelig hos barn < 2 år. Pasienter med avansert CLN2-sykdom og nyfødte kan ha nedsatt integritet i blod-hjerne-barrieren. Effektene av den potensielt økte legemiddeleksponeringen på periferien er ukjent.

## Anafylaksi

Anafylaksi har ikke blitt rapportert med bruk av Brineura i kliniske studier. Risikoen for anafylaksi kan imidlertid ikke utelukkes. Helsepersonell skal være klar over mulige symptomer på anafylaksi som for eksempel: generell elveblest, kløe eller rødme, hovne lepper, tunge og/eller drøvel, dyspné, bronkospasme, tungpustethet, hypoksemi, hypotoni, synkope eller inkontinens. Som et sikkerhetstiltak skal egnet medisinsk støtteutstyr være lett tilgjengelig når Brineura administreres. Dersom anafylaksi forekommer skal det utvises forsiktighet ved gjentatt administrering.

## Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 44 mg natrium per hetteglass med Brineura og utskyllingsoppløsning. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

## **4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Cerliponase alfa er et rekombinant humant protein og systemisk eksponering er begrenset på grunn av intracerebroventrikulær administrering. Derfor er det lite trolig at det forekommer interaksjoner mellom cerliponase alfa og legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-enzymet.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av Brineura hos gravide kvinner. Det er ikke utført reproduksjonsstudier på dyr med bruk av Brineura. Det er ikke kjent om Brineura kan forårsake fosterskader når det administreres til en gravid kvinne eller om det kan påvirke reproduksjonskapasiteten. Brineura skal kun gis til en gravid kvinne hvis det er strengt nødvendig.

### Amming

Det foreligger ingen data om forekomst av cerliponase alfa i morsmelk hos mennesker, effektene av cerliponase alfa på det diende barnet eller effektene av cerliponase alfa på melkeproduksjonen. Amming skal opphøre ved behandling med Brineura.

## Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med cerliponase alfa på dyr eller mennesker.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke utført studier om Brineuras påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene beskrevet i dette avsnittet ble evaluert hos 24 pasienter med CLN2-sykdom som fikk minst én dose med Brineura i kliniske studier i opptil 141 uker. De mest vanlige bivirkningene (>20 %) som ble observert under kliniske studier med Brineura inkluderte pyreksi, lavt CSF-protein, unormal EKG, oppkast, øvre luftveisinfeksjoner og overfølsomhet. Ingen pasienter måtte få behandlingen avbrutt på grunn av bivirkninger.

#### Bivirkningstabell

Observerte bivirkninger er angitt nedenfor, etter organklasser og frekvens, etterfulgt av MedDRA frekvenskonvensjon definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 2: Bivirkningsfrekvens med Brineura**

<b>MedDRA organklasser</b>	<b>MedDRA Foretrukket terminologi</b>	<b>Frekvens</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon Konjunktivitt Utstørelst relatert infeksjon <sup>a</sup>	Svært vanlige Vanlige Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Svært vanlige
Psykiske lidelser	Irritabilitet	Svært vanlige
Hjertesykdommer	Bradykardi	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Konvulsjoner <sup>b</sup> Hodepine CSF-pleocytose «Dropped head-syndrom»	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast Abdominale smerter Blemmedannelse i orale slimhinner Blemmedannelse på tungen Gastrointestinal sykdom	Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Urtikaria	Vanlige Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi <sup>c</sup> Nervøsitet/sfølelse Smerter	Svært vanlige Vanlige Vanlige
Undersøkelser	Økt CSF-protein Unormal EKG Redusert CSF-protein	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige

MedDRA organklasser	MedDRA Foretrukket terminologi	Frekvens
Problemer med produkt	Problemer med utstyr: Lekkasje i utstyr okklusjon i utstyr <sup>d</sup> Forvridning av utstyr <sup>e</sup> Problemer med nåler <sup>f</sup>	Vanlige Vanlige Ikke kjent Svært vanlige

<sup>a</sup> *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis* <sup>b</sup> Atoniske anfall, kloniske kramper, dropatakk, epilepsi, generalisert tonisk-klonisk anfall, myoklonisk epilepsi, partielle anfall, petit mal-epilepsi, anfall, klaseanfall, og status epileptikus

<sup>c</sup> Pyreksi omfatter det foretrukne begrepet "pyreksi" og "økt kroppstemperatur"

<sup>d</sup> Obstruksjon i kateterflow

<sup>e</sup> Forvridning av utstyr forekom ikke ved de kliniske studiene

<sup>f</sup> Forvridning av infusjonsnål

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Konvulsjoner

Konvulsjoner er en vanlig manifestasjon av CLN2-sykdom og er forventet i denne populasjonen. Totalt 23 (96 %) pasienter som fikk cerliponase alfa opplevde en hendelse som var tilordnet «Convulsions Standardized MedDRA Query». De mest vanlige rapporterte konvulsjonshendelsene omfattet anfall, epilepsi og generalisert tonisk-klonisk anfall. Totalt antall konvulsjonshendelser med en tidsmessig relasjon til administrering av cerliponase alfa var 17 % og var av mild til moderat natur, alvorlighetsgrad 1 til 2. Totalt 6 % av alle konvulsjonshendelser ble ansett som relatert til cerliponase alfa og hadde en variasjonsbredde fra mild til alvorlig, CTCAE grad 1–4. Konvulsjonene ble behandlet med standard antikonvulsiva, og førte ikke til avbrudd i behandlingen med Brineura.

### Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos 14 av 24 pasienter (58 %) behandlet med Brineura. Alvorlige (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grad 3) overfølsomhetsreaksjoner forekom hos tre pasienter og ingen pasienter avbrøt behandlingen. De mest vanlige manifestasjonene omfattet pyreksi med oppkast, pleocytose, eller irritabilitet, som er uoverensstemmende med klassisk immunmediert overfølsomhet. Disse bivirkningene ble observert under eller innen 24 timer etter Brineura-infusjonen var fullført og påvirket ikke behandlingen. Symptomene forsvant over tid eller med administrering av antipyretika, antihistaminer og/eller glukokortikosteroider.

### Immunogenisitet

Anti-legemiddel-antistoffer (ADAs) ble påvist både i serum og i CSF hos henholdsvis 79 % og 21 % av pasienter behandlet med cerliponase alfa, i opptil 107 uker. Legemiddelspesifikke nøytraliserende antistoffer (NAb) som er i stand til å hemme reseptor-mediert cellulært opptak av cerliponase alfa, ble ikke påvist i CSF. Det ble ikke funnet noen forbindelse mellom ADA-titer i serum eller CSF og forekomst eller alvorlighetsgrad av overfølsomhet. Pasienter som opplevde moderate overfølsomhetsbivirkninger ble testet for legemiddelspesifikk IgE og påvist som negative. Ingen korrelasjon ble funnet mellom høyere ADA-titer og reduksjoner i effektmålinger. Det var ingen åpenbar effekt av ADA i serum eller CSF på farmakokinetikken i henholdsvis plasma eller CSF.

### Pediatrik populasjon

En pågående studie beskriver erfaringer fra to pasienter på 2 år som er behandlet med Brineura 300 mg annenhver uke (se pkt. 5.1). Begge pasientene har fått 8 infusjoner, og den totale sikkerhetsprofilen av Brineura hos disse yngre pasientene synes å være i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen observert hos eldre barn. For tiden er ingen kliniske erfaringer med Brineura hos barn under 2 år tilgjengelig.



## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

### 4.9 Overdosering

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, enzymer ATC-kode: A16AB17.

#### Virkningsmekanisme

Cerliponase alfa er en rekombinant form av humant tripeptidyl-peptidase-1 (rhTPP1). Cerliponase alfa er et proteolytisk inaktivt enzym (zymogen) som er aktivert i lysosomet. Cerliponase alfa tas opp av målceller og transporteres til lysosomene gjennom den kation-uavhengige mannose-6-fosfat-reseptoren (CI-MPR, også kjent som M6P/IGF2-resptor). Glykosyleringsprofilen til cerliponase alfa fører til et konsistent celleopptak og lysosomal målretting for aktivering.

Det aktiverte proteolytiske enzymet (rhTPP1) spalter tripeptider fra N-terminus i målproteinene uten noen kjent substratspesifisitet. Utilstrekkelige nivåer av TPP1 forårsaker CLN2-sykdom, noe som fører til nevrodegenerasjon, tap av nevrologisk funksjon og død i barndommen.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effekten av Brineura ble evaluert i en åpen, doseeskalerende klinisk studie (190-201) og en pågående langvarig forlengelsesstudie (190-202) hos pasienter med CLN2-sykdom sammenlignet med ubehandlede pasienter med CLN2-sykdom fra en naturlig historikk-database (kontrollgruppe med naturlig historikk). Disse studiene brukte aggregatet av motorikk- og språk-domenene fra en sykdomsspesifikk klinisk graderingsskala (se tabell 3) for å evaluere sykdomsprogresjon. Hvert domene omfatter poengsummer fra 3 (stort sett normalt) til 0 (svært nedsatt), for en mulig totalverdi på 6, med enhetsreduksjoner som representerer milepæl-hendelser av tap av tidligere oppnådde funksjoner i ambulering og tale.

**Tabell 3: CLN2 klinisk graderingsskala**

Domene	Poengsum	Gradering
Motorikk	3	Stort sett normal gange. Ingen prominent ataksi, ingen patologiske fall.
	2	Uavhengig gange, definert som evne til å gå 10 skritt uten støtte. Vil ha åpenbar ustabilitet, og kan periodevis falle.
	1	Må ha ekstern hjelp til å gå, eller kan kun krabbe.
	0	Kan ikke lenger gå eller krabbe.
Språk	3	Åpenbart normalt språk. Forståelig og stort sett alderstilpasset. Ingen nedgang sett ennå.
	2	Språket har blitt gjenkjennelig unormalt: noen forståelige ord, kan danne korte setninger for å formidle begreper, forespørsler eller behov. Denne

		poengsummen indikerer en nedgang fra en tidligere grad av evne (fra det individuelle maksimumet nådd av barnet).
	1	Knapt forståelig. Få forståelige ord.
	0	Ingen forståelige ord eller vokalisering.

Totalt 24 pasienter i alderen 3 til 8 år ble behandlet med Brineura 300 mg annenhver uke. I studie 190-201, ble 23 pasienter behandlet i 48 uker (1 pasient trakk seg etter uke 1 på grunn av manglende evne til å fortsette med studieprosedyrene). Gjennomsnittlig baseline CLN2-poengsum var 3,5 (standardavvik (SD) 1,20) med en variasjonsbredde på 1 til 6. Ingen pasienter med avansert sykdomsprogresjon ble studert (inkludjonskriterier: mild til moderat progresjon av CLN2-sykdom). Alle 23 pasientene fullførte studie 190-201 og fortsatte til den pågående forlengelsesstudien 190-202 behandlet med Brineura 300 mg hver andre uke til maksimalt 124 uker.

Funnene fra studiene 190-201 og 190-202 ble sammenlignet med en kontrollgruppe med naturlig historikk som omfattet pasienter som møtte inkludjonskriteriene for studiene 190-201 og 190-202. Resultatene fra kontrollgruppen med naturlige historikk demonstrerte at CLN2-sykdom er en raskt progressiv nevrodegenerativ sykdom med forutsigbar reduksjon i motorikk- og språkfunksjoner med en estimert gjennomsnittlig reduksjonsgrad av CLN2-poengsummen på 2 poeng hver 48. uke.

Behandlingseffekt hos pasienter som fikk Brineura ble vurdert ved bruk av den kliniske graderingsskalaen for CLN2, og resultatene ble sammenlignet med den forutsette reduksjonen på 2 poeng per 48. uke i kontrollgruppen med naturlig historikk. I studie 190-201, hadde 20 av 23 (87 %) av pasientene som fikk Brineura i 48 uker ingen ureverserte 2-poengs reduksjoner hos den ubehandlede pasientpopulasjonen ( $p = 0,0002$ , binomial testsannsynlighet  $p_0 = 0,50$ ). Totalt 15 av 23 pasienten (65 %) hadde ingen generell reduksjon i CLN2-poengsummen, uavhengig av baseline poengsum, og 2 av disse 15 pasientene økte poengsummen sin med ett poeng i behandlingsperioden. Fem pasienter opplevde en reduksjon på ett enkelt poeng, og 3 pasienter opplevde en reduksjon på 2 poeng.

I studie 190-201 var den gjennomsnittlige reduksjonsgraden hos pasienter behandlet med Brineura 300 mg annenhver uke på 0,40 poeng per 48. uke. Ved sammenligning med den forventede reduksjonsgraden basert på naturlig historikk var studieresultatene statistisk signifikante ( $p < 0,0001$ ) (se tabell 4). Den observerte behandlingseffekten ble ansett som klinisk betydningsfull sett i lys av den naturlige historikken av ubehandlet CLN2-sykdom.

**Tabell 4: 0 til 6 poengs CLN2-klinisk graderingsskala for motorikk og språk:  
Reduksjonsgrad over 48 uker (ITT-populasjon)**

Reduksjonsgrad (poeng/48 uker) <sup>a</sup>	Totalt (n = 23)	p-verdi <sup>b</sup>
Gjennomsnitt (SD)	0,40 (0,809) <sup>c</sup>	<0,0001
Median	0,00	
Min, maks	-0,88, 2,02	
95 % KI-grenser	0,05, 0,75	

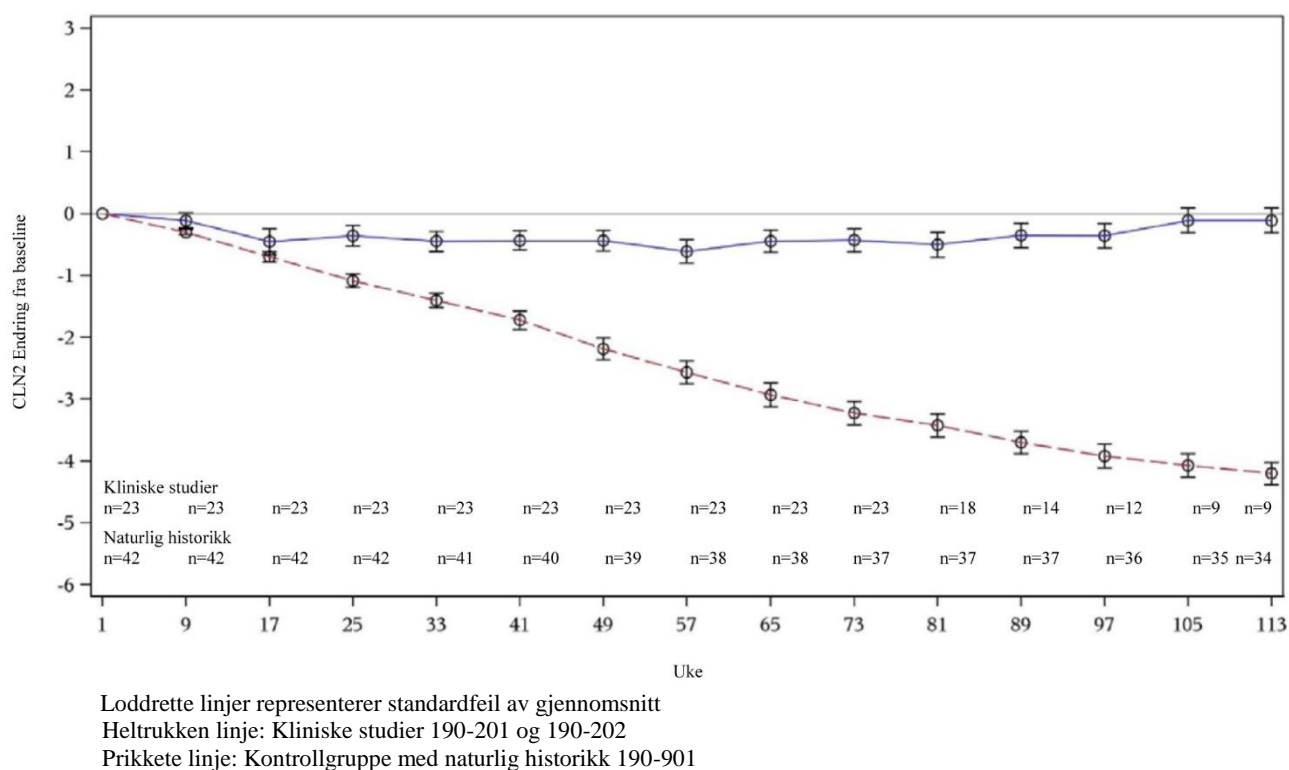
<sup>a</sup> Pasientenes reduksjonsgrad per 48 uker: (baseline CLN2-skår - siste CLN2-skår) / (tid forløpt i enheter på 48 uker)

<sup>b</sup> p-verdi basert på T-test med 1 prøve som sammenligner reduksjonsgraden med verdi 2

<sup>c</sup> Positive anslag antyder klinisk reduksjon; negative anslag antyder klinisk forbedring

I den pågående studien 190-202 (per 3. juni 2016), fortsetter reduksjonsgraden hos pasienter behandlet med Brineura sammenlignet med kontrollgruppen (N=42 pasienter) med naturlige historikk å vise varige behandlingseffekter (se figur 2).

**Figur 2: Gjennomsnittlig endring fra baseline i CLN2-poengsum (kontrollgruppe med naturlig historikk vs. pasienter behandlet med Brineura 300 mg hver andre uke)**



Syn- og anfallsskår kombinert med CLN2-skår (motoriske områder og språkområder) er fortsatt stabile. MRI-volumetrimålinger viser en svekket tapsfrekvens.

### Pediatrik populasjon

Det er viktig å initiere behandling hos barn så unge som mulig, selv om pasienter under 3 år ikke var inkludert i den pivotale studien.

Studie 190-203 er en pågående, åpen klinisk studie som evaluerer sikkerhet og effekt hos pasienter fra fødsel til 18 års alder. Dosering var basert på analyser av forskjeller i hjernemasseverdier for barn under 3 år. Sikkerhetsresultatene hittil hos yngre pasienter ser ut til å være konsistente med sikkerhetsprofilen som er sett hos eldre barn. For tiden foreligger ingen kliniske erfaringer med Brineura hos barn under 2 år (se pkt. 4.8).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Brineura i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved CLN2 (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetikken til cerliponase alfa ble evaluert hos pasienter med CLN2-sykdom som fikk intracerebroventrikulære infusjoner med 300 mg i løpet av ca 4,5 time én gang hver andre uke.

Alle farmakokinetiske parametre var tilsvarende etter initiell infusjon på dag 1 og etter uke 5 og 13, og indikerte ingen tydelig akkumulering eller tidsavhengig PK av cerliponase alfa i CSF eller plasma når administrert med en dose på 300 mg hver andre uke. Farmakokinetiske parametre for CSF ble vurdert hos 17 pasienter og er oppsummert i tabell 5 under. Farmakokinetikk for cerliponase alfa plasma ble vurdert hos 13 pasienter, og gjennomsnittsnittlig  $T_{\max}$  på 12 timer (fra start av infusjon), gjennomsnittlig  $C_{\max}$  på 1,39  $\mu\text{g/ml}$ , og gjennomsnittlig  $\text{AUC}_{0-t}$  på 24,1  $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$  ble karakterisert. Det var ingen tydelig virkning av serum eller CSF ADA på plasma eller farmakokinetikken til CSF.

**Tabell 5: Farmakokinetiske egenskaper etter første intracerebroventrikulær infusjon (omtrent 4 timers varighet) med 300 mg cerliponase alfa i CSF**

Parameter	CSF (N=17) Gjennomsnitt (SD)
$T_{\max}^*, t$	4,50 [4,25, 5,75]
$C_{\max}, \mu\text{g/ml}$	1490 (942)
$\text{AUC}_{0-t}, \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$	9510 (4130)
$V_z, \text{ml}$	435 (412)
$\text{CL}, \text{ml/t}$	38,7 (19,8)
$t_{1/2}, t$	7,35 (2,90)

\* $T_{\max}$  uttrykt som tid fra start av 4 timers infusjon og lagt frem som en median [min, max], og inntraff ved første innsamlingstidspunkt etter infusjon

### Distribusjon

Estimert distribusjonsvolum av cerliponase alfa etter intracerebroventrikulær infusjon av 300 mg ( $V_z = 435 \text{ ml}$ ) overstiger typisk CSF-volum (100 ml), og antyder distribusjon til vev utenfor CSF. De høye ratioene CSF til plasma i  $C_{\max}$  og  $\text{AUC}_{0-t}$  (omtrent 1000 og 400, henholdsvis) antyder at det meste av den administrerte cerliponase alfa forblir lokalisert inne i CNS. Intracerebroventrikulær administrering av cerliponase alfa er ikke forventet å føre til behandlingskonsentrasjoner i øyet på grunn av begrenset tilgang fra CSF til de berørte cellene i netthinnen og tilstedeværelse av blod-retina-barrieren.

### Eliminasjon

Cerliponase alfa er et protein og er forventet å bli metabolsk degradert gjennom peptidhydrolyse. Nedsatt leverfunksjon forventes derfor ikke å påvirke farmakokinetikken til cerliponase alfa.

### Utskillelse

Utskillelse av cerliponase alfa fra nyrene er vurdert som en mindre clearancevei.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Begrensede prekliniske sikkerhetsdata for cerliponase alfa ble generert fra toksisitetsstudier med enkeltdose hos aper og med gjentatte doser i en dachshund hundemodell for klassisk sen-infantil nevralt ceroid lipofuscinose type 2. Denne sykdomsmodellen tjente først og fremst til å undersøke de farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskapene til cerliponase alfa, men også til å vurdere stoffets toksisitet. Men resultatene av disse studiene hos dachshunder kan ikke med pålitelighet forutse menneskelig sikkerhet, fordi regimet med infusjoner med cerliponase alfa var forskjellig og veldig variabelt selv innenfor den samme studien på grunn av vanskeligheter med det inneliggende katetersystemet og fremtredende hypersensitivitetsreaksjoner. I tillegg inkluderte disse undersøkelsene et meget lavt antall dyr, først og fremst testede enkeltdosegrupper, og manglet egnede kontroller. Derfor kan ikke preklinisk utvikling konkluderes med hensyn til klinisk sikkerhet av cerliponase alfa. Gentoksitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksitet er ikke blitt undersøkt.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Brineura og utskyllingsoppløsning

Dibasisk natriumfosfatheptahydrat

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat

Natriumklorid

Kaliumklorid

Magnesiumkloridheksahydrat

Kalsiumkloriddihydrat

Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

I fravær av kompatibilitetsstudier må ikke dette legemidlet blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

Tint Brineura og utskyllingsoppløsning må brukes umiddelbart. Produktet skal først trekkes ut av de uåpnede hetteglassene umiddelbart før bruk. Dersom umiddelbar bruk ikke er mulig, skal uåpnede hetteglass med Brineura eller utskyllingsoppløsning oppbevares ved 2–8 °C og brukes innen 24 timer.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er demonstrert i opptil 12 timer ved romtemperatur (19–25 °C). Av mikrobiologiske hensyn, må åpne hetteglass eller legemiddel i sprøyter brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukeren som står ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser under bruk.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares stående i fryser (fra - 25 °C til - 15 °C).

Transporteres og distribueres nedfrosset (fra - 85°C til - 15°C).

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Hetteglass (type 1 hetteglass) med propp (butylgummi), et vippelukk (polypropylen) og en krympeforsegling (aluminium). Brineura har et grønt vippelukk og utskyllingsoppløsningen har et gult vippelukk.

Pakningsstørrelse på tre hetteglass: to hetteglass med 10 ml, som inneholder 150 mg cerliponase alfa i 5 ml oppløsning hver, og ett hetteglass med 10 ml, som inneholder 5 ml utskyllingsoppløsning.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Brineura bør administreres med infusjonskomponenter som er påvist å være kjemisk og fysisk kompatible med administrering av Brineura og utskyllingsoppløsning. CE-merket intracerebroventrikulært tilgangsutstyr og avhendbare komponenter som er listet opp under, eller tilsvarende, skal brukes for å levere Brineura.

Intracerebroventrikulært tilgangsutstyr påvist å være kompatiblet med Brineura og utskyllingsoppløsningen, og brukt i kliniske studier av Brineura inkluderer Codman HOLTER RICKHAM og HOLTER SALMON-RICKHAM Reservoirs, Codman Ventricular Catheter, og Medtronic CSF-Ventricular Reservoir (med kateter).

Brineura er kompatibel med avhendbare infusjonskomponenter fremstilt i PVC, PVC (uten DEHP) polyetylen, polyetersulfon (PES), polypropylen (PP), og PTFE. Følgende CE-merkede avhendbare infusjonskomponenter ble brukt i kliniske studier med Brineura:

- Sprøyte: Braun and BD Luer-Lok
- Forlengelsessett: Fresenius Injectomat® line, Alaris CC Extension set, Vygon Lectro-Cath Extension tube
- Forlengelsessett med 0,2 mikronfilter: Impromediform GmbH
- Kanyleport: Deltec GRIPPER Needles

#### Preparering for administrering av Brineura og utskyllingsoppløsning

Følgende komponenter (følger ikke med) er nødvendige for riktig administrering av Brineura og utskyllingsoppløsning (se figur 1 i pkt. 4.2). Alle infusjonskomponentene må være sterile. Brineura og utskyllingsoppløsningen leveres og lagret i frossen tilstand (se pkt. 6.4).

- En programmerbar sprøytepumpe med egnet leveringsomfang, nøyaktig leveringsrate, og alarmer for uriktig levering eller okklusjon. Pumpen må være programmert til å levere legemidlet med en konstant rate på 2,5 ml/t
- To sprøyter til engangsbruk compatible med pumpeutstyret. Det anbefales et sprøytevolum på 10 til 20 ml.
- To hypodermiske kanyler til engangsbruk, (21 G, 25,4 mm).
- Et infusjonssett til engangsbruk. En forlengesslange kan brukes hvis nødvendig. Det anbefales en lengde på 150 til 206 cm (må ikke overstige 400 cm) og en indre diameter på 0,1 cm.
- Et 0,2 µm in-line filter er påkrevet. In-line filteret må være en del av infusjonssettet. In-line filteret må plasseres så nær kanyleporten som mulig.
- En Huber-nål med en gauge på 22 eller mindre og en foreslått lengde på 16 mm. Se anbefalinger for kanyleporten fra produsenten av intracerebroventrikulært tilgangsutstyr.
- En tom, steril kanyle til engangsbruk (for innhenting av CSF for å sjekke åpenhet).

#### Tin Brineura og utskyllingsoppløsningen

Tin Brineura hetteglass og hetteglasset med utskyllingsoppløsningen ved romtemperatur i omtrent 60 minutter. **Ikke** tine eller varme opp hetteglass på noen annen måte. **Ikke** ryst hetteglassene. Det vil oppstå kondensering i løpet av tineperioden. Det anbefales å tine hetteglassene utenfor esken.

Brineura og utskyllingsoppløsning må være helt tint og brukes umiddelbart (se pkt. 6.3).

**Ikke** frys ned hetteglass eller kanyler som inneholder Brineura eller utskyllingsoppløsning på nytt.

#### Inspiser hetteglassene med tint Brineura og utskyllingsoppløsning

Inspiser hetteglassene for å sikre at de er helt tint. Brineura og utskyllingsoppløsning skal være klare til gjennomsiktige og fargeløse til svakt gule. Brineura hetteglass kan tidvis inneholde tynne gjennomsiktige fibre eller opake partikler. Disse naturlig forekommende partiklene er cerliponase alfa. Partiklene fjernes gjennom et 0,2 µm in-line filter uten at det har påviselig effekt på renheten og styrken til Brineura.

Utskyllingsoppløsningen kan inneholde partikler som oppløser seg når hetteglasset har tint.

**Ikke** bruk oppløsningene dersom de er misfargede eller det er andre fremmedlegemer i oppløsningene.

#### Trekke ut Brineura

Marker en ubrukt steril spøyte «Brineura» og fest en kanyle til sprøyten. Fjern de grønne vippeløkkene fra begge hetteglassene med Brineura. Bruk aseptisk teknikk og trekk ut påkrevet volum av oppløsning med Brineura (se tabell 1 i avsnitt 4.2) inn i den sterile sprøyten merket «Brineura». Ikke fortynn Brineura. Ikke bland Brineura med andre legemidler. Kast kanylen og tomme hetteglass i henhold til lokale forskrifter.

### Trekke ut utskyllingsoppløsning

Fastsett mengde utskyllingsoppløsning som er nødvendig for å sikre at fullstendig dose med Brineura blir levert til de cerebrale ventriklene. Beregn volumet med utskyllingsoppløsning ved å summere primingvolumet av alle infusjonskomponentene, inkludert det intracerebroventrikulære tilgangsenheten.

Marker en ubrukt steril spøyte med «utskyllingsoppløsning» og fest en kanyle til sprøyten. Ta av det gule vippelokket på hetteglasset med utskyllingsoppløsningen. Bruk aseptisk teknikk og trekk ut egnet volum med utskyllingsoppløsning fra hetteglasset i den nye sterile sprøyten merket «utskyllingsoppløsning». Kast kanylen og hetteglasset med den gjenværende oppløsningen i henhold til lokale forskrifter.

Ikke anvendt legemiddel og legemiddelrester bør destrueres i overensstemmelse med lokale forskrifter.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1192/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: <{DD måned ÅÅÅÅ}>

## **10. DATO FOR TEKSTREVISJON**

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettsiden for det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER  
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG  
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK  
ETTER AUTORISASJON FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT  
GRUNNLAG**



**A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC  
GALLI DRIVE FACILITY,  
46 GALLI DRIVE, NOVATO,  
94949,  
United States

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch realease

BioMarin International Limited  
Shanbally  
Ringaskiddy  
Cork  
Co. Cork  
IRELAND

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
  - når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før markedsføring av BRINEURA i hvert medlemsland (MS), skal innehaveren av markedsføringstillatelsen enes med nasjonal kompetent enhet om innhold i og format på opplæringsmaterialet, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmåter og alle andre henseender i programmet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal påse at i hvert medlemsland BRINEURA blir markedsført, skal helsepersonell som forventes å håndtere/administrere produktet motta et opplæringsprogram (dvs. en doserings- og administreringshåndbok), som er ment å forebygge og/eller minimalisere den viktige identifiserte risikoen ved bruk av utstyret (infeksjon, blokkering, dislokasjon), som inneholder informasjon om:

- Hvordan oppbevare BRINEURA;
- Komplikasjoner knyttet til utstyret (dvs. infeksjoner, lekkasje fra utstyret og/eller utstyrssvikt; enhetens integritet bør kontrolleres av en av en nevrokirurg);
- Hvordan forberede BRINEURA og utskyllingsoppløsningen;
- En detaljert, trinnvis beskrivelse av BRINEURA intracerebroventrikulære infusjon og administrering av utskyllingsoppløsningen (gis etter at infusjon med BRINEURA er fullført)
- Hvordan overvåke pasienter som får BRINEURA.

#### **E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: Study 190-501. For å kunne vurdere sikkerheten til cerliponase alfa på lang sikt, inkludert forekomsten av alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner og anafylaksi, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen innlevere resultater av en studie basert på en egnet kilde av data fra et register med pasienter med nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2).	Årlige rapporter skal innleveres som del av den årlige revurderingen
Effektstudie etter godkjenning (PAES): Study 190-203. For å kunne evaluere behandlingseffekten som en forsinkelse i progresjon av CLN2 i motorisk og språklig klinisk skala, og for ytterligere å vurdere sikkerheten og toleransen av cerliponase alfa, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra studie 190-203, som inkluderer minst 5 pasienter under 2 år.	Juli 2020

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Brineura 150 mg infusjonsvæske, oppløsning  
cerliponase alfa

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass med Brineura inneholder 150 mg cerliponase alfa i 5 ml oppløsning (30 mg/ml)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Brineura og hjelpestoffer i utskyllingsoppløsningen.  
Dibasisk natriumfosfat heptahydrat;  
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat  
Natriumklorid;  
Kaliumklorid;  
Magnesiumkloridheksahydrat;  
Kalsiumkloriddihydrat;  
Vann til injeksjonsvæsker;

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusjonsvæske, oppløsning  
To hetteglass med Brineura  
Ett hetteglass med utskyllingsoppløsning

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Kun til engangsbruk  
Tines ved romtemperatur og brukes umiddelbart.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intracerebroventrikulær bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP:

Åpnede hetteglass eller produkt i sprøyter skal brukes øyeblikkelig. Brukeren står ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares stående i fryser ( $-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$ ).

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Transporteres og distribueres nedfrosset (fra  $-85\text{ °C}$  til  $-15\text{ °C}$ ).

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED AVHENDING AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL FRA SLIKE LEGEMIDLER****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1192/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

LOT:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

<b>18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER</b>
---

PC:

SN:

NN:

<b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER</b> <b>HETTEGLASS</b>
---

<b>1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)</b>
--

Brineura 150 mg infusjonsvæske, oppløsning  
cerliponase alfa  
Intracerebroventrikulær bruk

<b>2. ADMINISTRASJONSMÅTE</b>
-------------------------------

Les pakningsvedlegget før bruk.

<b>3. UTLØPSDATO</b>
----------------------

EXP:

<b>4. PRODUKSJONSNUMMER</b>
-----------------------------

Lot

<b>5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER</b>
---

150 mg/5 ml

<b>6. ANNET</b>
-----------------

Tines før bruk.  
Administrer Brineura før utskyllingsoppløsningen.



<b>MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER</b> <b>HETTEGLASS</b>
---

<b>1.    LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)</b>
---

Utskyllingsoppløsning for Brineura  
Intracerebroventrikulær bruk

<b>2.    ADMINISTRASJONSMÅTE</b>
----------------------------------

Les pakningsvedlegget før bruk.

<b>3.    UTLØPSDATO</b>
-------------------------

EXP:

<b>4.    PRODUKSJONSNUMMER</b>
--------------------------------

Lot

<b>5.    INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER</b>
--

5 ml

<b>6.    ANNET</b>
--------------------

Tines før bruk.  
Administrer utskyllingsoppløsning etter Brineura.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Brineura 150 mg infusjonsvæske, oppløsning** cerliponase alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver bivirkning du måtte få. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Hvis du eller barnet ditt opplever bivirkninger, kontakt lege.
- Dette inkluderer bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Brineura er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Brineura.
3. Hvordan du bruker Brineura
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Brineura
6. Innholdet i pakningen og annen informasjon

#### **1. Hva Brineura er og hva det brukes mot**

Brineura inneholder virkestoffet cerliponase alfa, som tilhører en gruppe legemidler kjent som enzymerstatningsbehandlinger. Det brukes til behandling av pasienter med nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl peptidase 1 (TPP1)-mangel.

Mennesker med CLN2-sykdom mangler et enzym kalt TPP1, eller de har for lite av det, og dette fører til ansamling av stoffer kalt lysosomale lagringsmaterialer. Hos mennesker med CLN2-sykdom ansamles disse materialene i visse deler av kroppen, hovedsakelig hjernen.

#### **Hvordan Brineura virker**

Dette legemidlet erstatter det manglende enzymet TPP1, som minimerer ansamlingen av lysosomale lagringsmaterialer. Dette legemidlet virker for å forsinke sykdomsprogresjonen.

#### **2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Brineura**

##### **Bruk ikke Brineura:**

- Dersom du eller barnet ditt har hatt livstruende allergiske reaksjoner på cerliponase alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), og reaksjonene fortsetter å vise seg når cerliponase alfa gis på nytt.
- Dersom du eller barnet ditt har et implantert utstyr i hjernen for å drenere ekstra hjernevæske.
- Dersom du eller barnet ditt viser tegn til infeksjon som skyldes utstyret eller får problemer forbundet med utstyret. Legen kan beslutte å fortsette behandlingen når infeksjonen har gått over eller problemet er løst.

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege før barnet ditt får Brineura.

- Du eller barnet ditt kan få problemer med det implanterte enheten under behandling med Brineura (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»), inkludert infeksjon eller feil i enheten. Behandlingen kan avbrytes

dersom enheten må erstattes eller til infeksjonen har gått over. Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.

- Brineura kan fremkalle livstruende allergiske reaksjoner. Legen vil overvåke deg eller barnet ditt for symptomer på livstruende allergiske reaksjoner som urticaria, kløe eller rødme, hovne lepper, tunge og / eller hals, kortpustethet, heshet, blåaktig farge på fingertuppene eller lepper, lav muskeltonus, besvimelse eller inkontinens.
- Legen vil sjekke din eller ditt barns hjerterytme, blodtrykk, respirasjonsrytme, og temperatur før, under og etter behandling. Legen kan bestemme ytterligere overvåking dersom det er nødvendig.
- Legen vil kontrollere om det er unormale elektriske hjerteraktiviteter (EKG) hver 6. måned. Dersom du eller barnet ditt har hatt hjerterproblemer tidligere, vil legen eller sykepleieren overvåke hjerteraktiviteten din i løpet av hver infusjon.
- Legen kan sende prøver av hjernevæske for å sjekke om det finnes tegn til infeksjon.
- Brineura har ikke blitt gitt til pasienter med avansert sykdom ved behandlingsstart eller til barn under 2 år. Legen din vil snakke med deg om Brineura er riktig for deg eller barnet ditt.

### **Andre legemidler og Brineura**

Rådfør deg med lege dersom du eller barnet ditt tar, eller nylig har tatt, eller kan komme til å ta andre legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du må ikke bli behandlet med Brineura under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Det er ikke kjent om Brineura går over i morsmelk hos mennesker. Amming skal opphøre ved bruk av Brineura. Virkningen av Brineura på menneskets fertilitet er ukjent.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke kjent om Brineura påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Snakk med legen din.

### **Brineura inneholder natrium:**

Hvert hetteglass inneholder 44 mg natrium. Dette må tas hensyn til hos pasienter som står på en kontrollert natriumdiett.

## **3. Hvordan du vil bli gitt Brineura**

Du eller barnet ditt må ha kirurgi for implantering av enheten som leverer Brineura. Enheten bidrar til at legemidlet når en spesifikk del av hjernen.

Brineura vil bli gitt av lege med kjennskap til legemidler som gis intracerebroventrikulært (infusjon i hjernevæsken) på sykehus eller klinikk.

Brineura har ikke blitt gitt til pasienter under 2 år eller eldre enn 8 år (ved starten av den kliniske utprøvingen). Det finnes begrensede erfaringer fra et mindre antall 2 år gamle pasienter.

De anbefalte dosene av Brineura er basert på alderen til barnet ditt, og gis hver annen uke som følger:

- fra fødsel til < 6 mnd: 100 mg
- 6 mnd til < 1 år: 150 mg
- 1 år til < 2 år: 200 mg (første 4 doser), 300 mg (alle andre doser)
- $\geq 2$  år: 300 mg

Legen vil kanskje justere dosen din eller dosen til barnet ditt eller tidsrommet legemidlet blir gitt, hvis du eller barnet ditt ikke tåler infusjonen, hvis det oppstår en allergisk reaksjon eller det er en mulig økning av hjernetrykket.

Legemidlet skal pumpes sakte gjennom det implanterte enheten. Etter at legemidlet er gitt, gis en kortere infusjon av en oppløsning for å skylle ut Brineura fra infusjonsutstyret så hele dosen når hjernen. Legemidlet og utskyllingsoppløsningen vil bli gitt i løpet av 2 til 4 timer og 30 minutter i henhold din eller ditt barns dose. Legen kan redusere dosen eller infusjonshastigheten basert på responsen din under behandling.

Legen kan gi deg eller barnet ditt legemidler, som antipyretika, for å redusere feberen, eller antihistaminer for å behandle allergiske reaksjoner før hver behandling med Brineura for å redusere bivirkninger som kan oppstå i løpet av eller kort etter behandling.

Hvis du har ytterligere spørsmål, snakk med legen din.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med lege eller sykepleier dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 pasienter):

- feber
- oppkast
- irritabelhet
- muskekramper (anfall)
- reaksjoner under eller kort tid etter å ha tatt legemidlet, som hudutslett, kløe eller rødme, opphovnede lepper, tunge og/eller hals, kortpustethet, heshet, blåaktig farge på fingertuppene eller leppene, lav muskeltonus, besvimelse eller inkontinens

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 pasienter):

- utstysrelaterte bakterielle infeksjoner
- saktere hjerteslag
- utstyret (enheten) virker ikke riktig på grunn av en blokkering som ble oppdaget under forberedelse til infusjon

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- utstyret forflyttes og virker ikke riktig under forberedelse til infusjon

Dette legemidlet kan forårsake andre bivirkninger:

Svært vanlige:

- hodepine
- økte eller reduserte proteinverdier i hjernevæsken
- avvikende resultater i elektrisk hjerteaktivitet (EKG)
- økt antall celler i spinalvæsken oppdaget ved laborietester
- infeksjon i nesen eller halsen (forkjølelse)
- problemer med nålen (infusjonsnålen faller ut av den implanterte enheten)

Vanlige:

- smerte
- utslett
- elveblest (urtikaria)
- «hodet henger» (haken faller mot brystet)
- magesmerter
- lekkasje på utstyret
- blemmer i munnen og på tungen
- opphovning eller rødhet av øyelokket og den hvite delen av øyet
- nervøsitet

- mage-tarm sykdommer

### **Melding av bivirkninger**

Hvis du eller barnet ditt opplever bivirkninger, kontakt lege. Dette inkluderer bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Brineura**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassene og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares stående i fryser (fra - 25 °C til - 15 °C). Transporteres og distribueres nedfrosset (fra - 85°C til - 15°C). Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Tint Brineura og utskyllingsoppløsning skal brukes umiddelbart. Produktet skal først trekkes ut av de uåpnede hetteglassene umiddelbart før bruk. Dersom umiddelbar bruk ikke er mulig, må uåpnede hetteglass med Brineura eller utskyllingsoppløsning oppbevares ved 2–8 °C og brukes innen 24 timer.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er blitt demonstrert for opptil 12 timer ved romtemperatur (19–25 °C). Av mikrobiologiske hensyn må åpne hetteglass, legemidler eller produkt i sprøyter brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukeren som står ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk.

Legen eller farmasøyten er ansvarlig for å oppbevare Brineura. De er også ansvarlige for å kaste ubrukt Brineura på en riktig måte.

## **6. Innholdet i pakningen og annen informasjon**

### **Hva Brineura inneholder**

- Virkestoff er cerliponase alfa. Hvert hetteglass med Brineura inneholder 150 mg cerliponase alfa i 5 ml oppløsning. Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 30 mg cerliponase alfa.
- De andre innholdsstoffene i Brineura og utskyllingsoppløsningen er: dibasisk natriumfosfatheptahydrat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumklorid, kaliumklorid, magnesiumkloridheksahydrat, kalsiumkloriddihydrat, og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Brineura inneholder natrium»)

### **Hvordan Brineura ser ut og innholdet i pakningen**

Brineura og utskyllingsoppløsningen er infusjonsvæsker, oppløsninger. Oppløsningene er klare til svakt gjennomsiktige, fargeløse til svakt gule; Brineura-oppløsningen kan tidvis inneholde tynne gjennomsiktige fibre eller opake partikler.

Pakningsstørrelse: 3 hetteglass (to hetteglass med Brineura og ett hetteglass med utskyllingsoppløsning), som hver inneholder 5 ml oppløsning

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irland

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ**

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

#### **Vedlegg IV**

**Konklusjoner vedrørende utstedelse av markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold  
fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)**



**Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:**

- **Markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).