

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Brineura 150 mg soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de Brineura conține cerliponază alfa*150 mg în 5 ml de soluție.

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține cerliponază alfa 30 mg.

*Cerliponaza alfa este produsă pe celule de mamifer recoltate din ovarul de hamster chinezesc.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu 44 mg în 5 ml de soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție cu aspect limpede spre ușor opalescent și incoloră sau de culoare ușor gălbuie, care poate conține ocazional firicioare translucide sau particule opace.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Brineura este indicat pentru tratamentul afecțiunii de lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2), cunoscută și sub denumirea de deficit de tripeptidil peptidază 1 (TPP1).

4.2 Doze și mod de administrare

Brineura trebuie administrat doar de către un profesionist din domeniul sănătății cu cunoștințe despre administrarea pe cale intracerebroventriculară, și în cadrul unei unități medicale.

Doze

Doza recomandată este de 300 mg cerliponază alfa, administrată la interval de două săptămâni prin perfuzie intracerebroventriculară.

În cazul pacienților cu vârsta sub 2 ani, se recomandă doze mai mici, după cum se arată în secțiunea referitoare la administrarea în cazul copiilor și adolescenților.

Se recomandă ca în decurs de 30 până la 60 de minute înainte de inițierea perfuziei, pacienții să primească pre-tratament cu antihistaminice, însoțite sau nu de antipiretice.

Continuarea tratamentului pe termen lung trebuie să se producă în condițiile unei evaluări clinice periodice, chiar dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile posibile pentru anumiți pacienți.

Ajustări ale dozei

Ar putea fi necesar să fie avute în vedere ajustări ale dozei în cazul pacienților care nu pot tolera perfuzia. Doza poate fi redusă cu 50% și/sau viteza de administrare a perfuziei poate fi scăzută la un ritm mai lent.

Dacă perfuzia este întreruptă din cauza unei reacții de hipersensibilitate, aceasta trebuie reluată la aproximativ jumătate din ritmul inițial al perfuziei la care s-a produs reacția de hipersensibilitate.

Perfuzia trebuie întreruptă și/sau ritmul perfuziei trebuie încetinit în cazul pacienților care, în opinia medicului care administrează tratamentul, prezintă o posibilă creștere a tensiunii intracraniene în timpul perfuziei, sugerată de simptome precum cefalee, greață, vărsături sau o stare mentală redusă. Aceste măsuri de precauție sunt foarte importante în cazul pacienților cu vârste sub 3 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Brineura la copiii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Sunt disponibile date limitate pentru copiii cu vârsta de 2 ani și nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 5.1). Dozele propuse pentru copiii sub 2 ani au fost estimate în funcție de masa creierului.

Tratamentul cu Brineura a fost inițiat la copiii cu vârste cuprinse între 2 și 8 ani în cadrul studiilor clinice. Sunt disponibile date limitate despre pacienții cu vârste mai mari de 8 ani. Tratamentul trebuie realizat în funcție de beneficiile și riscurile fiecărui pacient, așa cum sunt evaluate de către medic.

Dozele se stabilesc în funcție de vârsta pacienților la momentul tratamentului și trebuie ajustate în mod corespunzător (vezi Tabelul 1). La pacienții cu vârsta sub 3 ani doza recomandată se bazează pe dozele utilizate în studiul clinic activ 190-203, vezi pct. 5.1.

Tabelul 1: Doza și volumul de Brineura

Grupe de vârstă	Doza totală administrată o dată la interval de două săptămâni (mg)	Volumul soluției de Brineura (ml)
între momentul nașterii și < 6 luni	100	3,3
între 6 luni și < 1 an	150	5
între 1 an și < 2 ani	200 (primele 4 doze) 300 (dozele următoare)	6,7 (primele 4 doze) 10 (dozele următoare)
peste 2 ani	300	10

Mod de administrare

Utilizare intracerebroventriculară.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

O tehnică aseptică trebuie respectată cu strictețe în timpul pregătirii și administrării.

Brineura și soluția de spălare trebuie administrate exclusiv pe cale intracerebroventriculară. Fiecare flacon de Brineura și de soluție de spălare este conceput ca un produs de unică folosință.

Brineura se administrează în lichidul cefalorahidian (LCR) sub formă de perfuzie, prin intermediul unui rezervor și unui cateter implantat chirurgical (dispozitiv de acces intracerebroventricular). Dispozitivul de acces intracerebroventricular ar trebui să fie implantat înainte de administrarea primei perfuzii. Dispozitivul de acces intracerebroventricular implantat ar trebui să fie adecvat pentru a asigura accesul la ventriculele cerebrale în scopul administrării terapeutice.

După administrarea perfuziei de Brineura, trebuie utilizată o cantitate calculată de soluție de spălare pentru spălarea componentelor perfuziei, inclusiv dispozitivul de acces intracerebroventricular, în vederea administrării complete a soluției de Brineura și pentru menținerea permeabilității dispozitivului de acces intracerebroventricular (vezi pct. 6.6). Flacoanele de Brineura și de soluție de spălare trebuie decongelate înainte de administrare. Ritmul de administrare a perfuziei pentru Brineura și soluția de spălare este de 2,5 ml/oră. Timpul total de administrare a perfuziei, incluzând Brineura și soluția de spălare necesară, este de aproximativ 2 până la 4,5 ore, în funcție de doză și de volumul administrat.

Administrarea perfuziei intracerebroventriculare cu Brineura

Administrați Brineura **înainte de** soluția de spălare.

1. Marcați linia de perfuzie cu eticheta „Exclusiv pentru perfuzie intracerebroventriculară”.
2. Atașați seringă care conține Brineura la linia de extensie, dacă se utilizează o linie de extensie; în caz contrar, conectați seringă la setul de perfuzie. Setul de perfuzie trebuie să fie echipat cu un filtru de linie de 0,2 μ m. Vezi Figura 1.
3. Amorsați componentele perfuziei cu Brineura.
4. Inspectați scalpul pentru semne de scurgeri sau blocare a dispozitivului de acces intracerebroventricular și pentru posibile infecții (inflamare, eritem la nivelul scalpului, extravazarea lichidului sau o protuberanță pe scalp în jurul sau deasupra dispozitivului de acces intracerebroventricular. Nu administrați Brineura în cazul în care există semne sau simptome de scurgeri ale dispozitivului de acces intracerebroventricular, probleme cu acesta sau infecții cauzate de acesta (vezi pct.4.3 și 4.4).
5. Pregătiți scalpul pentru perfuzia intracerebroventriculară, utilizând o tehnică aseptică conformă cu standardul terapeutic al instituției respective.
6. Introduceți acul portului de perfuzare în dispozitivul de acces intracerebroventricular.
7. Conectați o seringă sterilă goală separată (nu mai mare de 3 ml) la acul portului de perfuzare. Extrageți 0,5 ml până la 1 ml de LCR pentru a verifica permeabilitatea dispozitivului de acces intracerebroventricular.
 - **Nu retrageți LCR înapoi în dispozitivul de acces intracerebroventricular.** Probele de LCR trebuie trimise ca procedură de rutină pentru monitorizarea infecțiilor(vezi pct. 4.4).
8. Atașați setul de perfuzie la acul portului de perfuzare (vezi Figura 1).
 - Securizați componentele conform standardului terapeutic al instituției.
9. Așezați seringă care conține Brineura în pompa de seringă și programați pompa să funcționeze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.
 - Programați alarma pompei să se declanșeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare și volum. Pentru detalii, consultați manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.
 - **A nu se administra ca bolus sau manual.**
10. Inițiați perfuzia cu Brineura la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.
11. Inspectați periodic sistemul de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.
12. Verificați ca seringă cu „Brineura” din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detașați și îndepărtați seringă goală de pompă și deconectați-o de tubulatură. Eliminați seringă goală în conformitate cu cerințele locale.

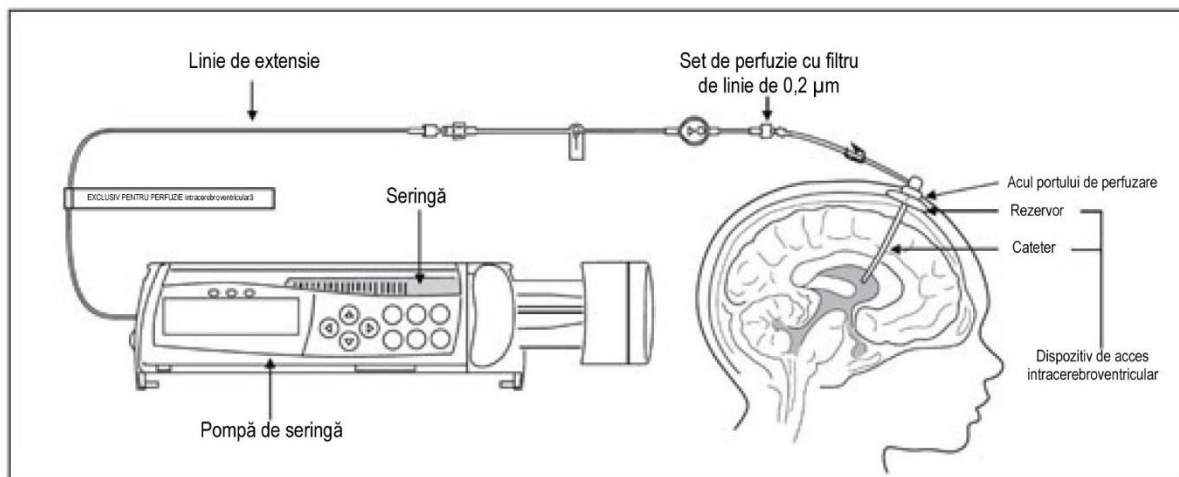


Figura 1: Montarea sistemului de perfuzare

Perfuzie intracerebroventriculară cu soluția de spălare

Administrați soluția de spălare furnizată **după** finalizarea perfuziei cu Brineura.

1. Atașați la componentele perfuziei seringă care conține volumul calculat de soluție de spălare (vezi pct. 6.6).
2. Așezați seringă care conține soluția de spălare în pompa de seringă și programați pompa să funcționeze la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.
 - Programați alarma pompei să se declanșeze la cele mai sensibile setări pentru limitele de presiune, ritm de perfuzare și volum. Pentru detalii, consultați manualul utilizatorului furnizat de producătorul pompei de seringă.
 - **A nu se administra ca bolus sau manual.**
3. Inițiați perfuzia cu soluția de spălare la un ritm de perfuzare de 2,5 ml pe oră.
4. Inspectați periodic componentele sistemului de perfuzare în timpul administrării perfuziei pentru semne de scurgere sau întrerupere a administrării.
5. Verificați ca seringă cu „soluție de spălare” din pompa de seringă să fie goală după terminarea perfuziei. Detașați și îndepărtați seringă goală de pompă și deconectați-o de linia de perfuzie.
6. Îndepărtați acul portului de perfuzare. Aplicați o ușoară presiune și un bandaj la locul administrării perfuziei, conform standardului terapeutic al instituției.
7. Eliminați componentele sistemului de perfuzie, acele, soluțiile nefolosite și alte materiale reziduale în conformitate cu cerințele locale.

Pentru instrucțiuni privind pregătirea Brineura și a soluției de spălare înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Reacție anafilactică, care poate pune viața în pericol, la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, dacă încercarea de reluare a administrării nu reușește (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu LCN2 cu șunt ventriculo-peritoneal.

Brineura nu trebuie administrat în măsura în care există semne de scurgere acută la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular, dispozitivul este defect sau apare o infecție asociată dispozitivului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Complicații asociate cu dispozitivul

Brineura trebuie administrat utilizând o tehnică aseptică pentru a reduce riscul de infecție. În studiile clinice, au fost observate cazuri de apariție a unor infecții asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular. În aceste situații, au fost administrate antibiotice, dispozitivul de acces intracerebroventricular a fost înlocuit, iar tratamentul cu Brineura a fost continuat.

Înainte de fiecare perfuzie, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să verifice integritatea pielii la nivelul scalpului pentru a se asigura că dispozitivul de acces intracerebroventricular nu este compromis. Locul administrării perfuziei trebuie examinat și permeabilitatea dispozitivului trebuie verificată pentru a se depista dacă există scurgeri la nivelul dispozitivului de acces intracerebroventricular și/sau dacă acest dispozitiv funcționează incorect, înainte de inițierea perfuziei cu Brineura (vezi pct. 4.2 și 4.3). Pentru confirmarea integrității dispozitivului, ar putea fi necesară consultarea cu un medic neurochirurg. Tratamentul cu Brineura trebuie întrerupt în cazul în care dispozitivul nu mai funcționează corect și poate fi necesară înlocuirea dispozitivului de acces înainte de administrarea perfuziilor următoare.

În cazul în care apar complicații asociate cu dispozitivul de acces intracerebroventricular, consultați recomandările producătorului pentru mai multe instrucțiuni.

Se impune prudență în cazul pacienților predispuși la complicații în urma administrării medicamentului intracerebroventricular, inclusiv pacienții cu hidrocefalie obstructivă.

Monitorizare clinică și paraclinică

Semnele vitale trebuie monitorizate înainte de inițierea perfuziei, periodic pe parcursul administrării perfuziei și după terminarea perfuziei, în cadrul unei unități de asistență medicală. După terminarea perfuziei, starea pacientului trebuie evaluată clinic și ar putea fi necesară menținerea sub observație pentru perioade mai îndelungate de timp dacă este clinic indicat, în special în cazul pacienților cu vârsta sub 3 ani.

Monitorizarea prin electrocardiogramă (ECG) în perioada administrării perfuziei trebuie realizată în cazul pacienților cu antecedente de bradicardie, tulburare de conducere sau cu o afecțiune cardiacă structurală, deoarece unii pacienți cu LCN2 ar putea dezvolta tulburări de conducere sau boli cardiace. La pacienții cardiaci obișnuiți, este necesar să se efectueze evaluări periodice prin ECG în 12 derivații o dată la 6 luni.

Probele de LCR trebuie trimise pentru analiză, ca procedură de rutină, în vederea depistării unor infecții subclinice asociate cu dispozitivul folosit (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

În momentul inițierii tratamentului, nu au existat în studiile clinice pacienți cu o evoluție avansată a bolii și nu sunt disponibile date clinice în cazul copiilor cu vârste < 2 ani. Pacienții cu o afecțiune LCN2 avansată și nou născuții ar putea prezenta o integritate diminuată a barierei hematoencefalice. Nu sunt cunoscute efectele unei expuneri potențial crescute la medicament asupra sistemului periferic.

Reacție anafilactică

Nu au fost raportate cazuri de reacție anafilactică în urma utilizării Brineura în studiile clinice; cu toate acestea, riscul de reacție anafilactică nu poate fi exclus. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să aibă în vedere următoarele simptome posibile ale unei reacții anafilactice: urticarie generalizată, prurit sau congestione, inflamația buzelor, a limbii și/sau a uvulei, dispnee, bronhospasm, stridor, hipoxemie, hipotonie, sincopă sau incontinență. Ca măsură de precauție, în timpul administrării Brineura trebuie să existe un suport medical corespunzător în apropiere, pregătit pentru utilizare. Dacă

se produce o reacție anafilactică, este necesar să se acționeze cu prudență în momentul reluării administrării.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține 44 mg de sodiu per flacon de Brineura și de soluție de spălare. Acest aspect trebuie avut în vedere în cazul pacienților cu un aport de sodiu controlat în regimul alimentar.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Cerliponaza alfa este o proteină umană recombinantă, iar expunerea sistemică este limitată datorită administrării pe cale intracerebroventriculară, prin urmare este puțin probabil să se producă interacțiuni între cerliponaza alfa și medicamentele metabolizate de enzimele citocromului P450.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile referitoare la utilizarea Brineura la femeile gravide. Nu au fost efectuate studii pentru funcția de reproducere la animale la care s-a administrat Brineura. Nu se știe dacă Brineura poate determina vătămări fătului atunci când este administrat unei femei gravide sau dacă poate afecta capacitatea de reproducere. Brineura poate fi administrat unei femei gravide doar dacă acest lucru este în mod evident necesar.

Alăptarea

Nu există date disponibile privind prezența cerliponazei alfa în laptele matern, efectele cerliponazei alfa asupra copilului alăptat la sân, sau efectele cerliponazei alfa asupra producției de lapte. În timpul tratamentului cu Brineura, alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu cerliponază alfa, nici la animale nici la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectul Brineura asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse descrise în această secțiune au fost evaluate la 24 de pacienți cu LCN2 care au primit cel puțin o doză de Brineura în studii clinice cu durată de până la 141 de săptămâni. Cele mai frecvente(>20%) reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu Brineura includ pirexie, nivel scăzut al proteinelor în lichidul cefalorahidian, anomalii pe traseele ECG, vărsături, infecții ale căilor respiratorii superioare și hipersensibilitate. Niciun pacient nu a trebuit să își întrerupă tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

Lista reacțiilor adverse, prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate sunt menționate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență, cu respectarea convenției MedDRA privind frecvența, astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (între $\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente (între $\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare (între

$\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Frecvența reacțiilor adverse la Brineura

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termenul preferat MedDRA	Frecvența
Infecții și infestări	Infecție a căilor respiratorii superioare Conjunctivită Infecție asociată dispozitivului ^a	Foarte frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Foarte frecvente
Tulburări psihice	Iritabilitate	Foarte frecvente
Tulburări cardiace	Bradycardie	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Evenimente convulsive ^b Cefalee Pleocitoză LCR Sindromul capului căzut	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente
Tulburări gastrointestinale	Vărsături Durere abdominală Vezicule la nivelul mucoasei bucale Vezicule la nivelul limbii Tulburare gastrointestinală	Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată Urticarie	Frecvente Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie ^c Stare de nervozitate Durere	Foarte frecvente Frecvente Frecvente
Investigații diagnostice	Nivel crescut al proteinelor în LCR Anomalii ECG Nivel scăzut al proteinelor în LCR	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente
Probleme legate de produs	Problemă legată de dispozitiv: Scurgere din dispozitiv Ocluzia dispozitivului ^d Dislocarea dispozitivului ^e Problemă legată de ac ^f	Frecvente Frecvente Cu frecvență necunoscută Foarte frecvente

^a*Propionibacterium acnes, staphylococcus epidermis*

^bCrize atonice, convulsii clonice, crize de cădere subită fără alterarea stării de conștiență, epilepsie, criză tonico-clonică generalizată, epilepsie mioclonică, crize parțiale, epilepsie petit mal, criză convulsivă, criză convulsivă cluster și status epilepticus

^cPirexia include termenii preferați combinați „Pirexie” și „Creșterea temperaturii corporale”

^dObstrucționarea fluxului cateterului

^eDislocarea dispozitivului nu s-a produs în studiile clinice

^fDeplasarea acului de perfuzie

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Convulsii

Convulsiile sunt o manifestare frecventă a bolii LCN2 și sunt așteptate să apară la această categorie de pacienți. Per total, 23 de subiecți (96%) care au primit cerliponază alfa au manifestat un efect care a fost reprezentat în instrumentul de căutare standardizat MedDRA pentru convulsii (*Convulsions Standardized MedDRA Query*). Cele mai frecvente manifestări convulsive raportate includ crize convulsive, epilepsie și crize tonico-clonice generalizate. Totalul manifestărilor convulsive cu o relație temporală cu administrarea cerliponazei alfa a fost de 17%, având o intensitate ușoară până la moderată, și gradul 1 până la 2 de severitate. Per total, 6% dintre toate manifestările convulsive au fost

considerate ca având legătură cu cerliponaza alfa, variind de la ușoare la severe, gradul 1-4 conform criteriilor CTCAE. Convulsiile s-au rezolvat cu ajutorul terapiei anticonvulsivante standard și nu au determinat oprirea tratamentului cu Brineura.

Hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate au fost raportate la 14 din 24 de pacienți (58%) tratați cu Brineura. Reacții de hipersensibilitate severe (gradul 3 conform criteriilor de terminologie comună pentru reacțiile adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE])) s-au produs la trei pacienți, și niciunul dintre pacienți nu a întrerupt tratamentul. Cele mai frecvente manifestări au inclus pirexie însoțită de vărsături, pleiocitoză sau iritabilitate, care nu sunt concordante cu hipersensibilitatea clasică cu mediere imună. Aceste reacții adverse au fost observate în timpul perfuziei cu Brineura sau în decurs de 24 de ore de la terminarea perfuziei cu Brineura, și nu au interferat cu tratamentul. Simptomele s-au rezolvat în timp sau după administrarea de antipiretice, antihistaminice și/sau glucocorticosteroizi.

Imunogenitate

Formarea de anticorpi anti-medicament (ADA) a fost depistată atât în ser cât și în LCR la 79% și, respectiv, 21% dintre pacienții tratați cu cerliponază alfa pentru o perioadă de până la 107 săptămâni. Nu au fost depistați la nivelul LCR anticorpii neutralizanți specifici medicamentului (NAb) capabili să inhibe captarea la nivel celular mediată de receptori a cerliponazei alfa. Nu a fost stabilită nicio asocieră între titrurile ADA la nivel seric sau LCR și incidența sau severitatea manifestărilor de hipersensibilitate. Pacienții care au experimentat reacții adverse de hipersensibilitate moderate au fost testați pentru IgE specifică pentru medicament, iar rezultatul a fost negativ. Nu au fost stabilite corelații între titrurile ADA crescute și rezultatele mai scăzute ale evaluărilor eficacității. Nu a existat niciun efect aparent al anticorpilor ADA la nivel seric sau LCR asupra farmacocineticii la nivel plasmatic sau, respectiv, la nivelul LCR.

Copii și adolescenți

Un studiu activ furnizează o experiență cu privire la doi pacienți în vârstă de 2 ani, tratați cu Brineura 300 mg o dată la două săptămâni (vezi pct. 5.1). Ambii pacienți au primit 8 perfuzii, iar profilul general al siguranței Brineura la acești pacienți de vârstă mai mică pare să fie concordant cu profilul siguranței observat la copiii de vârstă mai mare. În acest moment nu sunt disponibile date clinice cu Brineura la copiii cu vârste sub 2 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea produsului medicinal. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al produsului medicinal. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există informații disponibile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente ale tractului digestiv și ale metabolismului, enzime, codul ATC: A16AB17.

Mecanism de acțiune

Cerliponaza alfa este o formă recombinantă a tripeptidil peptidazei-1 umane (rhTPP1). Cerliponaza alfa este o proenzimă inactivă proteolitică (zimogen) care este activată în lizozom. Cerliponaza alfa este preluată de celulele țintă și translocată la lizozomi prin receptorul Manozo-6-Fosfat Cation-Independent (CI-MPR, cunoscut și ca receptorul M6P/IGF2). Profilul de glicozilare al cerliponazei alfa are drept rezultat o captare consecventă la nivel celular și ținere lizozomală pentru activare.

Enzima proteolitică activată (rhTPP1) divizează tripeptidele din capătul N-terminal al proteinei țintă fără specificitate cunoscută de substrat. Valori inadecvate ale TPP1 cauzează boala CLN2, conducând la neurodegenerescență, pierderea funcției neurologice și deces în copilărie.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Brineura au fost evaluate într-un studiu clinic deschis cu creștere progresivă a dozei (190-201) și într-un studiu de extensie de lungă durată, aflat în desfășurare (190-202) la pacienți cu boala LCN2, comparativ cu pacienți cu boala LCN2 netratați, selectați dintr-o bază de date a cazurilor cu antecedente naturale (grupul de control cu antecedente naturale). Aceste studii au utilizat domeniile combinate ale funcției motorii și funcției de limbaj în cadrul unei scale de evaluare clinică specifică pentru această boală (vezi Tabelul 3) pentru evaluarea evoluției bolii. Fiecare domeniu cuprinde scoruri între 3 (funcție în mare parte normală) și 0 (funcție profund alterată), pentru un scor total posibil de 6, treptele descrescătoare ale scorului reprezentând evenimente reper în pierderea funcției de deplasare și funcției de vorbire dobândite anterior.

Tabelul 3: Scala de evaluare clinică a LCN2

Domeniul	Scorul	Evaluarea
Funcția motorie	3	În mare parte mers obișnuit. Fără ataxie proeminentă, fără căderi patologice.
	2	Mers independent, definit prin capacitatea de a merge fără sprijin timp de 10 pași. Va manifesta instabilitate evidentă și poate avea căderi intermitente.
	1	Necesită ajutor din exterior pentru a merge, sau poate doar să se târască.
	0	Nu mai poate să meargă sau să se târască.
Funcția de limbaj	3	În aparență limbaj normal. Inteligibil și în mare parte corespunzător vârstei. Nu se observă încă niciun declin.
	2	Limbajul a devenit în mod evident anormal: unele cuvinte inteligibile, poate forma propoziții scurte pentru a transmite înțelesuri, solicitări sau nevoi. Acest scor semnifică un declin față de un nivel anterior de abilitate (de la nivelul maxim individual atins de copil).
	1	Dificil de înțeles. Puține cuvinte inteligibile.
	0	Fără cuvinte sau vocalizări inteligibile.

În total 24 de pacienți, cu vârste cuprinse între 3 și 8 ani, au fost tratați cu Brineura 300 mg la interval de două săptămâni. În studiul 190-201, 23 de pacienți au fost tratați timp de 48 de săptămâni (1 pacient s-a retras după săptămâna 1 din cauza incapacității de a continua procedurile studiului). Media scorului inițial LCN2 a fost de 3,5 (abatere standard (AS) de 1,20), limitele fiind între 1 și 6; nu au fost studiați pacienți cu o evoluție avansată a afecțiunii (criteriu de includere: evoluție ușoară spre moderată a afecțiunii LCN2). Toți cei 23 de pacienți au terminat studiul 190-201 și au continuat în

studiul de extensie aflat încă în desfășurare, 190-202, primind tratament cu Brineura în doză de 300 mg la interval de două săptămâni pentru o durată de maxim 124 de săptămâni.

Constatările studiilor 190-201 și 190-202 au fost comparate cu ale grupului de control cu antecedente naturale care a inclus pacienți ce au îndeplinit criteriile de includere pentru studiile 190-201 și 190-202. Rezultatele obținute în grupul de control cu antecedente naturale demonstrează că boala LCN2 este o afecțiune neurodegenerativă cu evoluție rapidă, manifestată printr-un declin previzibil al funcției motorii și funcției de limbaj, cu o medie estimată a ratei de declin din perspectiva scorului LCN2 de 2 puncte în 48 de săptămâni.

Efectul tratamentului la pacienții tratați cu Brineura a fost evaluat cu ajutorul scalei de evaluare clinică pentru LCN2, iar rezultatele au fost comparate cu declinul preconizat de 2 puncte în 48 de săptămâni în grupul de control cu antecedente naturale. În studiul 190-201, 20 din 23 de pacienți (87%) tratați cu Brineura timp de 48 de săptămâni nu au avut un declin ireversibil preconizat de 2 puncte observat la populația de pacienți netratați ($p=0,0002$, test binomial presupunând o valoare $p_0=0,50$). În total 15 pacienți din 23 (65%) nu au prezentat niciun declin general al scorului LCN2, indiferent de scorul inițial, iar 2 dintre acești 15 pacienți și-au crescut scorul cu un punct în decursul perioadei de tratament. Cinci pacienți au prezentat o scădere de un singur punct, iar 3 pacienți au prezentat o scădere de 2 puncte.

În studiul 190-201, rata medie de declin la pacienții tratați cu Brineura în doză de 300 mg la interval de două săptămâni a fost de 0,40 puncte în 48 de săptămâni. După compararea cu rata preconizată de declin pe baza antecedentelor naturale, rezultatele studiului sunt statistic semnificative ($p < 0,0001$) (vezi Tabelul 4). Efectul observat al tratamentului a fost considerat ca fiind clinic relevant în lumina antecedentelor naturale ale bolii LCN2 netratate.

Tabelul 4: Scala de evaluare clinică LCN2 cu 0 - 6 puncte, pentru funcția motorie – funcția de limbaj: Rata declinului în 48 de săptămâni (Populație cu intenție de tratament [ITT])

Rata declinului (puncte/48 de săptămâni) ^a	Global (n = 23)	Valoarea p ^b
Media (AS)	0,40 (0,809) ^c	<0,0001
Mediana	0,00	
Minima, maxima	-0,88, 2,02	
Limitele intervalului de încredere de 95%	0,05; 0,75	

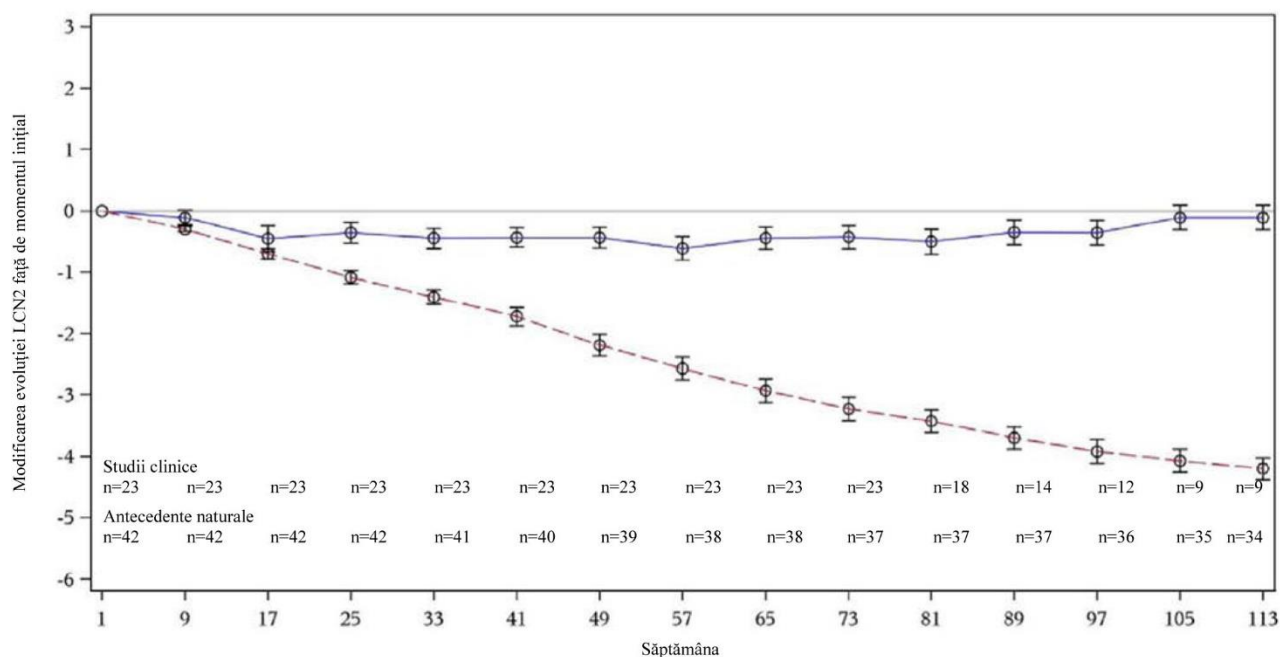
^a Rata de declin a pacientului în 48 de săptămâni: (scorul LCN2 inițial-ultimul scor LCN2) / (timpul trecut în unități de 48 de săptămâni)

^b Valoarea p pe baza unui test T cu 1 probă care compară rata declinului cu valoarea 2

^c Estimările pozitive indică declinul clinic; estimările negative indică ameliorarea clinică

În studiul activ 190-202 (conform datelor cunoscute la 03 iunie 2016), rata declinului la pacienții tratați cu Brineura comparativ cu grupul de control cu antecedente naturale (N=42 de pacienți) continuă să evidențieze durabilitatea efectului tratamentului (vezi Figura 2).

**Figura 2: Modificarea medie a scorului LCN2 față de momentul inițial
(Grupul de control cu antecedente naturale față de pacienții tratați cu Brineura în doză de 300 mg la interval de două săptămâni)**



Barele verticale reprezintă eroarea standard a mediei
 Linia plină: studiile clinice 190-201 și 190-202
 Linia punctată: Grupul de control cu antecedente naturale din studiul 190-901

Scorurile pentru vedere și convulsii rămân stabile atunci când sunt combinate cu scorul LCN2 (funcții motorii și de limbaj). Măsurătorile volumetrice IRM prezintă o rată de pierdere atenuată.

Copii și adolescenți

Este important ca tratamentul să fie inițiat la copii la o vârstă cât mai mică posibil, deși în studiul pivot nu au fost incluși pacienți cu vârsta sub 3 ani.

Studiul 190-203 este un studiu clinic deschis aflat în desfășurare, care evaluează siguranța și eficacitatea la pacienți din momentul nașterii și până la vârsta de 18 ani. Dozele administrate s-au bazat pe analiza diferențelor dintre valorile masei cerebrale în cazul copiilor cu vârsta sub 3 ani. Până în prezent, rezultatele privind siguranța în cazul pacienților mai tineri sunt în concordanță cu profilul de siguranță observat la copiii cu vârste mai mari. În acest moment nu sunt disponibile date clinice cu Brineura la copii cu vârste sub 2 ani (vezi pct. 4.8).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Brineura la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în LCN2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica cerliponazei alfa a fost evaluată la pacienții cu boala LCN2 care au primit perfuzii pe cale intracerebroventriculară în doză de 300 mg administrate în decurs de aproximativ 4,5 ore o dată la interval de două săptămâni.

Toți parametrii farmacocinetici au fost similari după perfuzia inițială din Ziua 1 și perfuziile următoare din Săptămâna 5 și Săptămâna 13, indicând lipsa oricărei acumulări aparente sau a dependenței profilului farmacocinetic în funcție de timp a cerliponazei alfa la nivel LCR sau plasmatic în cazul administrării unei doze de 300 mg o dată la interval de două săptămâni. Parametrii farmacocinetici la nivelul LCR au fost evaluați la 17 pacienți și sunt prezentați în sumar în Tabelul 5 de mai jos. Farmacocinetica cerliponazei alfa la nivel plasmatic a fost evaluată la 13 pacienți, și au fost caracterizate o medie a T_{max} de 12,0 ore (de la începerea perfuziei), o medie a C_{max} de 1,39 $\mu\text{g/ml}$, și o medie a ASC_{0-t} de 24,1 $\mu\text{g-oră/ml}$. Nu s-a observat niciun efect aparent al anticorpilor ADA la nivel seric sau LCR asupra farmacocineticii la nivel plasmatic sau, respectiv, LCR.

Tabelul 5: Proprietățile farmacocinetice după prima perfuzie administrată pe cale intracerebroventriculară (cu o durată aproximativă de 4 ore) cu 300 mg de cerliponază alfa în LCR

Parametrul	LCR (N=17) Media (AS)
T_{max}^* , ore	4,50 [4,25; 5,75]
C_{max} , $\mu\text{g/ml}$	1490 (942)
ASC_{0-t} , $\mu\text{g-oră/ml}$	9510 (4130)
V_z , ml	435 (412)
CL, ml/oră	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, ore	7,35 (2,90)

* T_{max} exprimat ca timpul de la inițierea perfuziei cu durata de ~4 ore și prezentat ca valoare mediană [min, max], și înregistrat la primul moment de recoltare după administrarea perfuziei

Distribuție

Volumul estimat al distribuției cerliponazei alfa după perfuzia intracerebroventriculară în doză de 300 mg ($V_z = 435$ ml) depășește volumul obișnuit al LCR (100 ml), ceea ce sugerează distribuția către țesuturi din afara LCR. Valorile mari LCR în raport cu plasma în ceea ce privește C_{max} și ASC_{0-t} (aproximativ 1000 și, respectiv, 400) sugerează că cea mai mare parte a volumului de cerliponază alfa administrat rămâne localizat în interiorul SNC. Nu este de așteptat ca administrarea intracerebroventriculară a cerliponazei alfa să aibă drept urmare concentrații terapeutice la nivelul ochiului, dat fiind accesul limitat din lichidul cefalorahidian către celulele afectate ale retinei și prezența barierei hematoretiniene.

Eliminare

Cerliponaza alfa este o proteină și este de așteptat să fie degradată metabolic prin hidroliza peptidelor. În consecință, nu este de așteptat ca o funcție hepatică diminuată să afecteze farmacocinetica cerliponazei alfa.

Excreție

Eliminarea renală al cerliponazei alfa este considerată drept o cale minoră de eliminare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Date preclinice limitate privind siguranța cerliponazei alfa au fost generate pe baza studiilor de toxicitate cu doză unică efectuate la maimuță, și a studiilor cu doze repetate administrate în cadrul unui model cu câini din rasa Teckel pentru lipofuscină ceroidă neuronală clasică infantilă târzie de

tip 2. Acest model al bolii a servit în primul rând la investigarea proprietăților farmacodinamice și farmacocinetice ale cerliponazei alfa, însă a avut ca obiectiv și evaluarea toxicității substanței. Totuși, rezultatele obținute în acest studiu la câinii din rasa Teckel nu pot preconiza cu certitudine siguranța în cazul utilizării la om, deoarece regimul de tratament cu cerliponază alfa sub formă de perfuzii a fost diferit și puternic variabil chiar și în cadrul aceluiași studiu din cauza dificultăților legate de sistemul cu cateter permanent și de reacțiile proeminente de hipersensibilitate. Totodată, aceste investigații au inclus seturi foarte mici de animale, au testat în cea mai mare parte grupuri cu tratament în doză unică și nu au utilizat metode adecvate de control. Astfel, dezvoltarea non-clinică nu este concludentă în ceea ce privește siguranța clinică a cerliponazei alfa. Nu au fost efectuate studii privind genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Brineura și soluția de spălare

Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat

Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat

Clorură de sodiu

Clorură de potasiu

Clorură de magneziu hexahidrat

Clorură de calciu dihidrat

Apă pentru soluții injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Flacoanele decongelate de Brineura și soluție de spălare trebuie utilizate imediat. Medicamentul trebuie extras din flacoanele nedeschise numai imediat înainte de utilizare. Dacă utilizarea imediată nu este posibilă, flacoanele nedeschise de Brineura sau soluție de spălare trebuie păstrate la temperatura de 2-8°C și utilizate în decurs de 24 de ore.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru un interval de până la 12 ore la temperatura camerei (19-25°C). Din perspectivă microbiologică, flacoanele deschise sau medicamentul aflat în seringi trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, perioadele de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în poziție verticală în congelator (la temperaturi între -25°C și -15°C).

A se transporta și a se distribui în stare congelată (la temperaturi între -85°C și -15°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon (de sticlă tip I) prevăzut cu dop (din cauciuc butilic), un capac *flip-off* (din polipropilenă) și sigiliu (din aluminiu). Flaconul de Brineura are un capac *flip-off* de culoare verde, iar flaconul cu soluție de spălare are un capac *flip-off* de culoare galbenă.

Dimensiunea ambalajului cu trei flacoane: două flacoane de 10 ml, fiecare conținând 150 mg de cerliponază alfa în 5 ml de soluție; și un flacon de 10 ml, conținând 5 ml de soluție de spălare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Administrarea Brineura trebuie realizată cu componente ale sistemului de perfuzare în legătură cu care s-a demonstrat că sunt chimic și fizic compatibile cu administrarea Brineura și a soluției de spălare. Pentru administrarea Brineura trebuie utilizate dispozitive de acces intracerebroventricular marcate CE, precum și componentele de unică folosință enumerate mai jos, sau altele echivalente.

Dispozitivele de acces intracerebroventricular în legătură cu care s-a arătat că sunt compatibile cu Brineura și cu soluția de spălare, și care au fost utilizate în studiile clinice cu Brineura includ rezervoare Codman HOLTERRICKHAM și HOLTERRICKHAM-SALMON, cateterul ventricular Codman și rezervorul Medtronic CSF-Ventricular (prevăzut cu cateter).

Brineura este compatibilă cu componente de perfuzare de unică folosință fabricate din PVC, polietilenă PVC (non-DEHP), polietersulfonă (PES), polipropilenă (PP), și PTFE. Următoarele componente de perfuzare de unică folosință, marcate CE, au fost utilizate în studiile clinice cu Brineura:

- Seringa: Braun și BD Luer-Lok
- Setul de extensie: linie Fresenius Injectomat®, set de extensie Alaris CC, tub de extensie Vygon Lectro-Cath
- Setul de extensie cu filtru de 0,2 microni: Impromediform GmbH
- Acul portului de perfuzare: ace Deltec GRIPPER

Pregătirea pentru administrarea Brineura și a soluției de spălare

Următoarele componente (nefurnizate) sunt necesare pentru administrarea în mod adecvat a Brineura și a soluției de spălare (vezi Figura 1 de la pct. 4.2). Toate componentele sistemului de perfuzare trebuie să fie sterile. Brineura și soluția de spălare sunt furnizate și păstrate în condiții de congelare (vezi pct. 6.4).

- O pompă de seringă programabilă cu o varietate corespunzătoare de opțiuni de administrare, cu acuratețe a vitezei de administrare și prevăzută cu posibilitatea de declanșare a unui avertisment sonor în cazul administrării incorecte sau producerii unei ocluzii. Pompa trebuie să fie programabilă pentru a elibera medicamentul într-un ritm constant de 2,5 ml/oră.
- Două seringi de unică folosință compatibile cu echipamentul pompei. Se recomandă un volum al seringii de 10 până la 20 ml.
- Două ace de seringă hipodermică, de unică folosință (21 G, 25,4 mm).
- Un set de perfuzie de unică folosință. O linie de extensie poate fi adăugată dacă este necesar. Se recomandă să aibă o lungime de 150 până la 206 cm (să nu depășească 400 cm) și un diametru interior de 0,1 cm.
- Este necesar un filtru de linie de 0,2 μm. Filtrul de linie poate fi integrat în setul de perfuzie. Filtrul de linie trebuie plasat cât mai aproape posibil de acul portului de perfuzare.
- Un ac cu vârful în bizou lung pentru portul de perfuzare, cu calibrul de 22 sau mai mic și cu o lungime sugerată de 16 mm. Consultați recomandările fabricantului dispozitivului de acces intracerebroventricular pentru informații privind acul portului de perfuzare.
- O seringă sterilă de unică folosință, goală (pentru recoltarea unei probe de lichid cefalorahidian în vederea verificării permeabilității dispozitivului).

Decongelarea flacoanelor cu Brineura și soluție de spălare

Lăsați flacoanele de Brineura și flaconul cu soluția de spălare să se decongeleze la temperatura camerei, timp de aproximativ 60 de minute. **Nu** decongețați și nu încălziți flacoanele în niciun alt mod. **Nu** agitați flacoanele. În timpul decongelării se va produce condens. Se recomandă să decongețați flacoanele după ce le scoateți din cutia de carton.

Brineura și soluția de spălare trebuie să fie complet decongelate și utilizate imediat (vezi pct. 6.3).

Nu recongelați flacoanele și nu congelați seringile care conțin Brineura sau soluție de spălare.

Examinarea flacoanelor decongelate cu Brineura și soluție de spălare

Examinați flacoanele pentru a vă asigura că sunt complet decongelate. Brineura și soluția de spălare trebuie să aibă un aspect limpede spre ușor opalescent și să fie incoloră spre o culoare ușor gălbuie. Flacoanele cu Brineura ar putea conține ocazional firisoare translucide sau particule opace. Aceste particule care se formează în mod natural sunt cerliponază alfa. Aceste particule se îndepărtează prin filtrul de linie de 0,2 μm fără a avea un efect detectabil asupra purității sau concentrației Brineura.

Soluția de spălare poate conține particule care se dizolvă atunci când flaconul este complet decongelat.

Nu utilizați flacoanele dacă soluțiile prezintă o colorație aparte sau dacă observați alte particule străine în soluții.

Extragerea volumului de Brineura

Aplicați pe o seringă sterilă nefolosită eticheta „Brineura” și atașați un ac de seringă. Scoateți capacul *flip-off* de culoare verde de la ambele flacoane de Brineura. Utilizând o tehnică aseptică, extrageți volumul de soluție de Brineura conform dozei necesare (a se vedea Tabelul 1 de la pct. 4.2) în seringă sterilă etichetată „Brineura”. Nu diluați Brineura. Nu amestecați Brineura cu niciun alt medicament. Eliminați acul și flacoanele goale conform cerințelor locale.

Extragerea soluției de spălare

Determinați volumul de soluție de spălare necesar pentru a asigura administrarea integrală a soluției de Brineura în ventriculii cerebrali. Calculați volumul pentru spălare adăugând volumul de amorsare din toate componentele sistemului de perfuzare, inclusiv din dispozitivul de acces intracerebroventricular.

Aplicați pe o seringă sterilă nefolosită eticheta „soluție de spălare” și atașați un ac de seringă. Scoateți capacul *flip-off* de culoare galbenă de la flaconul cu soluție de spălare. Utilizând o tehnică aseptică, extrageți volumul corespunzător de soluție de spălare din flacon în noua seringă sterilă etichetată „soluție de spălare”. Eliminați acul și flaconul cu soluția rămasă conform cerințelor locale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
Comitatul Cork
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1192/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-
AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC
GALLI DRIVE FACILITY,
46 GALLI DRIVE, NOVATO,
94949,
Statele Unite

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
IRLANDA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum

a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea pe piață a BRINEURA în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze conținutul și formatul programului educativ, inclusiv suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă (ANC).

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care BRINEURA este pus pe piață, tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care urmează să manipuleze/administreze medicamentul li s-a furnizat un program educativ (adică, un ghid privind dozarea și administrarea), în scopul prevenirii și/sau reducerii la minimum a riscului important identificat de probleme cu dispozitivul (infecție/blocaj/dislocare), care să cuprindă informații despre:

- Cum se păstrează BRINEURA;
- Complicații legate de dispozitiv (adică, infecții, scurgeri și/sau defecțiuni ale dispozitivului; integritatea dispozitivului trebuie confirmată de către un neurochirurg);
- Cum se pregătește BRINEURA și soluția de spălare;
- O descriere detaliată pas cu pas a perfuziei intracerebroventriculare cu BRINEURA și a administrării soluției de spălare (administrată după finalizarea perfuziei cu BRINEURA)
- Cum se monitorizează pacienții cărora li s-a administrat BRINEURA.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță non-intervențional post-autorizare (SSPA): Studiul 190-501. Pentru a evalua siguranța pe termen lung a cerliponazei alfa, inclusiv apariția reacțiilor de hipersensibilitate grave și anafilaxiei, DAPP trebuie să depună rezultatele unui studiu bazat pe surse de date adecvate derivate dintr-un registru de pacienți cu lipofuscinoză ceroidă neuronală tip 2 (LCN2).	Se vor depune rapoarte anuale ca parte a reevaluării anuale
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): Studiul 190-203. Pentru a evalua suplimentar eficacitatea tratamentului sub forma unei întârzieri a progresiei pe scala clinică a LCN2 privind capacitatea motorie și de limbaj și pentru a evalua suplimentar siguranța și tolerabilitatea cerliponazei alfa, DAPP va depune rezultatele studiului 190-203, inclusiv pentru cel puțin 5 pacienți cu vârsta mai mică de 2 ani.	Iulie 2020

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Brineura 150 mg soluție perfuzabilă
cerliponază alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de Brineura conține cerliponază alfa 150 mg în 5 ml de soluție (30 mg/ml)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienții Brineura și ai soluției de spălare:
Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat;
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat;
Clorură de sodiu;
Clorură de potasiu;
Clorură de magneziu hexahidrat;
Clorură de calciu dihidrat;
Apă pentru soluții injectabile;

A se vedea prospectul pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă
Două flacoane de Brineura
Un flacon cu soluție de spălare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Exclusiv de unică folosință
A se decongela la temperatura camerei și a se utiliza imediat.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intracerebroventriculară

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

Flacoanele deschise sau medicamentul aflat în seringi trebuie utilizate imediat. Intervalele de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în poziție verticală în congelator ($-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se transporta și a se distribui în stare congelată (între -85°C și -15°C).

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
Comitatul Cork
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1192/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Brineura 150 mg soluție perfuzabilă
cerliponază alfa
Administrare intracerebroventriculară

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

150 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se decongela înainte de utilizare.
A se administra Brineura înainte de soluția de spălare.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Soluție de spălare pentru Brineura
Administrare intracerebroventriculară

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se decongela înainte de utilizare.
A se administra soluția de spălare după Brineura.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Brineura 150 mg soluție perfuzabilă cerliponază alfa

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Brineura și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi/i se administreze Brineura
3. Cum se administrează Brineura
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Brineura
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Brineura și pentru ce se utilizează

Brineura conține substanța activă cerliponază alfa, care aparține unei grupe de medicamente cunoscute sub denumirea de terapii de substituție enzimatică. Este utilizat pentru tratamentul pacienților cu lipofuscinoză ceroidă neuronală de tip 2 (LCN2), afecțiune denumită și deficit de tripeptidil peptidază-1 (TPP1).

Persoanele afectate de boala LCN2 nu au o enzimă numită TPP1 sau au un nivel foarte scăzut al acestei enzime, ceea ce determină o acumulare de substanțe numite materiale de stocare lizozomală. La persoanele cu boala LCN2, aceste materiale se acumulează în anumite părți ale corpului, în principal în creier.

Cum acționează Brineura

Acest medicament înlocuiește enzima lipsă, TPP1, ceea ce micșorează acumularea materialelor de stocare lizozomală. Acest medicament acționează prin încetinirea evoluției bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să vi/i se administreze Brineura

Nu trebuie să vi se administreze Brineura:

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați/a prezentat reacții alergice care pot pune viața în pericol, la cerliponază alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6), iar reacțiile continuă să apară atunci când vi/i se administrează din nou cerliponază alfa.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți/are un dispozitiv implantat pentru drenarea lichidului acumulat în exces în zona creierului.

- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră prezintă în momentul de față semne ale unei infecții asociate cu dispozitivul sau probleme cu dispozitivul. Medicul dumneavoastră ar putea decide să continue tratamentul după rezolvarea infecției sau problemelor asociate cu dispozitivul.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi/i se administreze Brineura.

- Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați/ar putea avea probleme cu dispozitivul implantat utilizat în timpul tratamentului cu Brineura (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”), inclusiv o infecție sau o funcționare incorectă a dispozitivului. Tratamentul poate fi întrerupt dacă dispozitivul trebuie să fie înlocuit sau până în momentul rezolvării infecției. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări despre dispozitivul dumneavoastră.
- În urma administrării Brineura ar putea să apară reacții alergice care pot pune viața în pericol. Medicul dumneavoastră vă va menține sub observație, pe dumneavoastră sau pe copilul dumneavoastră, pentru simptome ale reacțiilor alergice care pot pune viața în pericol, precum urticarie, mâncărimi sau congestione, umflarea buzelor, a limbii și/sau a gâtului, scurtarea respirației, răgușeală, învinețirea vârfurilor degetelor sau buzelor, scăderea tonusului muscular, leșin sau incontinență.
- Medicul dumneavoastră va verifica frecvența cardiacă, tensiunea arterială, frecvența respiratorie și temperatura dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră înainte de, în timpul și după administrarea tratamentului. Medicul poate decide să vă monitorizeze suplimentar, dacă este necesar.
- Medicul dumneavoastră va verifica dacă se produce o activitate electrică anormală a inimii (ECG) o dată la fiecare 6 luni. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți/are probleme cardiace în antecedente, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va monitoriza activitatea inimii dumneavoastră în timpul fiecărei perfuzii.
- Medicul dumneavoastră poate trimite probe de lichid din jurul creierului pentru a verifica dacă există semne de infecție.
- Brineura nu a fost administrat pacienților cu afecțiuni grave la începutul perioadei de tratament sau copiilor cu vârste sub 2 ani. Medicul va discuta cu dumneavoastră dacă tratamentul cu Brineura este potrivit pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.

Brineura împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați/ia, ați/a luat recent sau s-ar putea să luați/ia orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a primi tratament cu acest medicament.

Nu este recomandat tratamentul cu Brineura în timpul sarcinii, decât dacă acest lucru este neapărat necesar. Nu se știe dacă Brineura este excretat în laptele matern. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Brineura. Nu se știe dacă Brineura are impact asupra fertilității umane.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se știe dacă Brineura va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

Brineura conține sodiu:

Fiecare flacon conține sodiu 44 mg. Acest lucru trebuie avut în vedere în cazul pacienților cu un aport controlat de sodiu în dieta alimentară.

3. Cum se administrează Brineura

Dumneavoastră sau copilului dumneavoastră va trebui să vi se efectueze o procedură chirurgicală pentru implantarea dispozitivului pentru administrarea Brineura. Dispozitivul ajută medicamentul să ajungă într-o anumită parte a creierului.

Brineura va fi administrat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor pe cale intracerebroventriculară (prin perfuzie în lichidul din jurul creierului) în cadrul unui spital sau unei clinici.

Brineura nu a fost administrat pacienților cu vârste sub 2 ani sau peste 8 ani (la începutul studiului clinic). Există o experiență limitată în cazul câtorva pacienți cu vârsta de 2 ani.

Doza recomandată de Brineura este stabilită în funcție de vârsta dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră, și este administrată de un medic la un interval de două săptămâni, astfel:

- între momentul nașterii și până la < 6 luni: 100 mg
- între 6 luni și < 1 an: 150 mg
- între 1 an și < 2 ani: 200 mg (primele 4 doze), 300 mg (toate celelalte doze)
- ≥ 2 ani: 300 mg

Medicul poate ajusta doza dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră sau perioada de administrare a medicamentului în cazul în care perfuzia nu este tolerată, apare o reacție alergică sau există o posibilă creștere a presiunii din creier.

Acest medicament este pompat lent prin dispozitivul implantat. După administrarea medicamentului, se administrează o perfuzie mai scurtă cu o soluție care împinge Brineura din sistemul de perfuzie astfel încât întreaga doză să ajungă la creier. Medicamentul și soluția vor fi administrate în decurs de aproximativ 2 până la 4 ore și 30 de minute, în funcție de doza care se administrează dumneavoastră sau copilului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate scădea doza sau viteza administrării perfuziei în funcție de răspunsul dumneavoastră în timpul tratamentului.

Medicul dumneavoastră vă poate da dumneavoastră sau copilului dumneavoastră medicamente, ca de exemplu antipiretice pentru a scădea febra sau antihistaminice pentru tratarea reacțiilor alergice, înainte de fiecare tratament cu Brineura, pentru diminuarea reacțiilor adverse care pot apărea în timpul administrării tratamentului sau la scurt timp după aceea.

Dacă aveți orice alte întrebări privind utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă prezentați oricare dintre următoarele:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- febră
- vărsături
- stare de iritabilitate
- convulsii (crize)
- reacții în timpul sau la scurt timp după administrarea medicamentului, precum urticarie, mâncărimi sau congestione, umflarea buzelor, a limbii și/sau a gâtului, scurtarea respirației, răgușeală, învinețirea vârfurilor degetelor sau buzelor, scăderea tonusului muscular, leșin sau incontinență

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții bacteriene asociate cu dispozitivul
- încetinirea bătăilor inimii
- dispozitivul nu funcționează în mod corect din cauza unui blocaj detectat în timpul pregătirii pentru infuzie

Frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată după datele disponibile)

- dispozitivul este dislocat și nu funcționează în mod corect în timpul pregătirii pentru infuzie

Acest medicament poate cauza și alte reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvente:

- durere de cap
- nivel crescut sau scăzut al proteinelor în lichidul din jurul creierului
- rezultate anormale ale activității electrice a inimii (ECG)
- celule mărite în lichidul spinal, detectate prin monitorizarea de laborator
- infecții ale nasului sau gâtului (răceală)
- probleme cu acul (acul de perfuzie cade din dispozitivul implantat)

Reacții adverse frecvente:

- durere
- erupție trecătoare pe piele
- urticarie
- „căderea în față” a capului (astfel că bărbia aproape că atinge pieptul)
- durere de stomac
- scurgeri ale dispozitivului
- vezicule apărute în gură sau pe limbă
- umflarea sau înroșirea pleoapelor și a albului ochilor
- stare de nervozitate
- tulburare la stomac sau în intestine

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă dumneavoastră manifestați sau copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Brineura

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacoane și pe cutia de carton, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în poziție verticală în congelator (la temperaturi între -25°C și -15°C). A se transporta și a se distribui în stare congelată (la temperaturi între -85°C și -15°C). A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Flacoanele decongelate de Brineura și soluție de spălare trebuie utilizate imediat. Medicamentul nu trebuie extras din flacoanele nedeschise decât imediat înainte de utilizare. În cazul în care nu este posibilă utilizarea imediată, flacoanele nedeschise de Brineura sau soluție de spălare trebuie depozitate la 2-8°C și utilizate în termen de 24 de ore.

Stabilitatea chimică și fizică din timpul administrării a fost demonstrată pentru aproximativ 12 ore, la temperatura camerei (19-25°C). Din punct de vedere microbiologic, flacoanele deschise sau medicamentul aflat în seringi trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, intervalele de păstrare în timpul utilizării și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Medicul dumneavoastră sau farmacistul este responsabil pentru păstrarea Brineura. Aceștia sunt de asemenea responsabili pentru eliminarea corespunzătoare a oricărei cantități nefolosite de Brineura.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Brineura

- Substanța activă este cerliponază alfa. Fiecare flacon de Brineura conține 150 mg de cerliponază alfa în 5 ml de soluție. Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține 30 mg de cerliponază alfa.
- Celelalte componente ale Brineura și ale soluției de spălare sunt: fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, clorură de sodiu, clorură de potasiu, clorură de magneziu hexahidrat, clorură de calciu dihidrat și apă pentru soluții injectabile (vezi pct. 2 „Brineura conține sodiu”)

Cum arată Brineura și conținutul ambalajului

Brineura și soluția de spălare sunt soluții perfuzabile. Soluțiile au un aspect limpede spre ușor opalescent și sunt incolor spre ușor gălbui; ocazional, soluția de Brineura poate conține firicioare translucide sau particule opace.

Dimensiunea ambalajului: 3 flacoane (două flacoane de Brineura și un flacon cu soluție de spălare), fiecare conținând 5 ml de soluție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
Comitatul Cork
Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Anexa IV

**Concluzii privind acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale,
 prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente**

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață în condiții excepționale**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață în condiții excepționale, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.