

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Brineura 150 mg infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka Brineury obsahuje 150 mg cerliponázy alfa* v 5 ml roztoku.

Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 30 mg cerliponázy alfa.

*Cerliponáza alfa je produkovaná v cicavčích bunkách vaječníkov čínskeho škrečka.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 44 mg sodíka v 5 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Číry až mierne opalizujúci, bezfarebný až svetložltý roztok, ktorý môže niekedy obsahovať tenké priesvitné vlákna alebo nepriehľadné častice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Brineura je indikovaná na liečbu ochorenia neuronálna ceroidná lipofuscinóza typu 2 (CLN2), známeho aj ako deficit tripeptidylpeptidázy 1 (TPP1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Brineuru smie podávať len vyškolený zdravotnícky pracovník s poznatkami o intracerebroventrikulárnom podávaní v zdravotníckom zariadení.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 300 mg cerliponázy alfa, ktorá sa podáva jedenkrát za dva týždne intracerebroventrikulárnou infúziou.

U pacientov mladších ako 2 roky sa odporúčajú nižšie dávky, pozri časť Pediatrická populácia.

30 až 60 minút pred začiatkom infúzie sa odporúča premedikácia pacientov antihistaminikami s antipyretikami alebo bez nich.

V prípade pokračovania dlhodobej liečby je nutné pravidelne klinicky vyhodnocovať, či prínosy prevažujú nad potenciálnymi rizikami pre jednotlivých pacientov.

Úpravy dávky

Úpravy dávky budú možno potrebné u pacientov, ktorí netolerujú infúziu. Dávku možno znížiť o 50 % a/alebo je možné znížiť rýchlosť podávania infúzie.

Ak sa infúzia preruší v dôsledku reakcie z precitlivenosti, má sa znova začať na úrovni približne jednej polovice pôvodnej rýchlosti podávania infúzie, pri ktorej došlo k reakcii z precitlivenosti.

Infúzia sa má prerušiť a/alebo rýchlosť podávania sa má znížiť u pacientov, u ktorých podľa úsudku ošetrojúceho lekára môže počas infúzie dôjsť k zvýšeniu intrakraniálneho tlaku, čomu nasvedčujú príznaky ako bolesť hlavy, nauzea, vracanie alebo zhoršený psychický stav. Tieto opatrenia sú mimoriadne dôležité u pacientov vo veku menej ako 3 roky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Brineury u detí vo veku menej ako 3 roky neboli doteraz stanovené. K dispozícii sú obmedzené údaje o deťoch vo veku 2 roky a nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o deťoch mladších ako 2 roky (pozri časť 5.1). Navrhované dávkovanie u detí mladších ako 2 roky sa odhadlo na základe hmotnosti mozgu.

V klinických štúdiách sa začala liečba Brineurou u detí vo veku 2 až 8 rokov. K dispozícii sú obmedzené údaje o deťoch starších ako 8 rokov. Liečba má byť založená na prínosoch a rizikách pre individuálneho pacienta podľa posúdenia lekárom.

Zvolené dávkovanie u pacientov je založené na veku v čase liečby a podľa toho sa má upraviť (pozri tabuľku 1). U pacientov mladších ako 3 roky odporúčaná dávka zodpovedá dávkovaniu použitému v prebiehajúcej klinickej štúdii 190-203, pozri časť 5.1.

Tabuľka 1: Dávka a objem Brineury

Vekové skupiny	Celková dávka podávaná jedenkrát za dva týždne (mg)	Objem roztoku Brineury (ml)
Od narodenia do < 6 mesiacov	100	3,3
6 mesiacov až < 1 rok	150	5
1 rok až < 2 roky	200 (prvé 4 dávky) 300 (nasledujúce dávky)	6,7 (prvé 4 dávky) 10 (nasledujúce dávky)
2 roky a starší	300	10

Spôsob podávania

Intracerebroventrikulárne použitie.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pri príprave a podávaní je nutné prísne dodržiavať aseptické postupy.

Brineura a preplachovací roztok sa smú podávať len intracerebroventrikulárnou cestou. Každá injekčná liekovka Brineury a preplachovacieho roztoku sú určené len na jednorazové použitie.

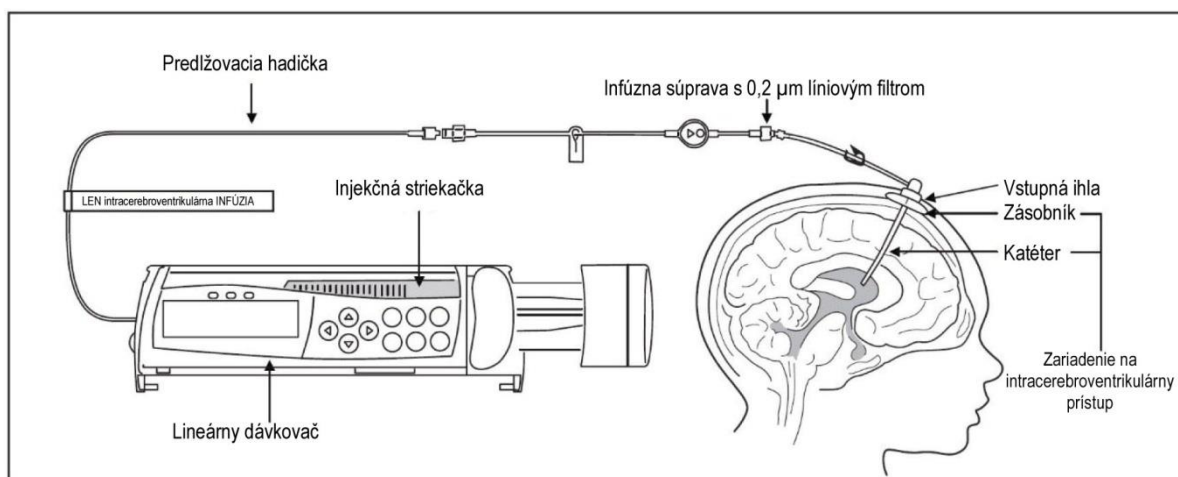
Brineura sa podáva do mozgovomiechového moku (Cerebrospinal fluid -CSF) infúziou cez chirurgicky implantovaný zásobník a katéter (zariadenie na intracerebroventrikulárny prístup). Zariadenie na intracerebroventrikulárny prístup sa musí implantovať pred prvou infúziou. Implantované zariadenie na intracerebroventrikulárny prístup má byť vhodné na vytvorenie prístupu do mozgových komôr na účely terapeutického podávania.

Po infúzii Brineury sa musia infúzne komponenty vrátane zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup prepláchnuť vypočítaným množstvom preplachovacieho roztoku, aby sa zaistilo podanie celej dávky Brineury a aby sa zachovala priechodnosť zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup (pozri časť 6.6). Injekčné liekovky Brineury a preplachovacieho roztoku sa pred podaním majú rozmraziť. Rýchlosť podávania infúzie Brineury a preplachovacieho roztoku je 2,5 ml/hodinu. Celkové trvanie infúzie zahŕňajúce podanie Brineury a požadovaného preplachovacieho roztoku je približne 2 až 4,5 hodiny v závislosti od podávanej dávky a objemu.

Intracerebroventrikulárna infúzia Brineury

Brineuru podajte **pred** preplachovacím roztokom.

1. Infúznu hadičku označte nápisom „Len na intracerebroventrikulárnu infúziu“.
2. Ak používate predlžovaciu hadičku, pripojte k nej injekčnú striekačku obsahujúcu Brineuru, inak pripojte injekčnú striekačku k infúznej súprave. Infúzna súprava musí byť vybavená 0,2 µm líniovým filtrom. Pozri obrázok 1.
3. Naplňte infúzne komponenty Brineurou.
4. Skontrolujte, či sa na skalpe nenachádzajú známky unikania tekutiny alebo poruchy zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup alebo prejavy možných infekcií (opuch, erytém skalpu, extravazácia tekutiny alebo vydutie skalpu okolo zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup alebo nad ním). Nepodávajte Brineuru, ak sa objavia prejavy a príznaky akútneho unikania tekutiny zo zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup, zlyhania zariadenia alebo infekcie súvisiacej so zariadením (pozri časti 4.3 a 4.4).
5. Pripravte skalp na intracerebroventrikulárnu infúziu s použitím aseptického postupu podľa štandardov starostlivosti v danom zdravotníckom zariadení.
6. Zaveďte vstupnú ihlu do zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup.
7. K vstupnej ihle pripojte samostatnú prázdnu sterilnú injekčnú striekačku (nie väčšiu ako 3 ml). Naberte 0,5 ml až 1 ml CSF na kontrolu priechodnosti zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup.
 - **Nevracajte CSF do zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup.** Vzorky CSF sa majú štandardne poslať na monitorovanie infekcie (pozri časť 4.4).
8. Pripojte infúznú súpravu k vstupnej ihle (pozri obrázok 1).
 - Zaistite komponenty podľa štandardov starostlivosti v danom zdravotníckom zariadení.
9. Vložte injekčnú striekačku obsahujúcu Brineuru do lineárneho dávkovača a naprogramujte ho na rýchlosť podávania infúzie 2,5 ml za hodinu.
 - Alarmy dávkovača naprogramujte tak, aby sa spustili pri najcitlivejších medzných hodnotách tlaku, rýchlosti a objemu. Podrobné informácie sú uvedené v návode na použitie od výrobcu lineárneho dávkovača.
 - **Nepodávajte ako bolus ani ručne.**
10. Infúziu Brineury začnite rýchlosťou 2,5 ml za hodinu.
11. Počas infúzie pravidelne kontrolujte, či infúzny systém nevykazuje známky unikania tekutiny alebo zlyhania podávania.
12. Po skončení infúzie sa presvedčte, či je injekčná striekačka označená ako „Brineura“ v lineárnom dávkovači prázdna. Odpojte a vyberte prázdnu injekčnú striekačku z dávkovača a odpojte ju od hadičky. Prázdnu injekčnú striekačku zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.



Obrázok 1: Zostavenie infúzneho systému

Intracerebroventrikulárna infúzia preplachovacieho roztoku

Dodaný preplachovací roztok podajte **po** skončení infúzie Brineury.

1. Pripojte injekčnú striekačku obsahujúcu vypočítaný objem preplachovacieho roztoku k infúznym komponentom (pozri časť 6.6).
2. Vložte injekčnú striekačku obsahujúcu preplachovací roztok do lineárneho dávkovača a naprogramujte ho na rýchlosť podávania infúzie 2,5 ml za hodinu.
 - Alarmy dávkovača naprogramujte tak, aby sa spustili pri najcitlivejších medzných hodnotách tlaku, rýchlosti a objemu. Podrobné informácie sú uvedené v návode na použitie od výrobcu lineárneho dávkovača.
 - **Nepodávajte ako bolus ani ručne.**
3. Infúziu preplachovacieho roztoku začnite rýchlosťou 2,5 ml za hodinu.
4. Počas infúzie pravidelne kontrolujte, či infúzne komponenty nevykazujú známky unikania tekutiny alebo zlyhania podávania.
5. Po skončení infúzie sa presvedčte, či je injekčná striekačka označená ako „preplachovací roztok“ v lineárnom dávkovači prázdna. Odpojte a vyberte prázdnu injekčnú striekačku z dávkovača a odpojte ju od infúznej hadičky.
6. Odstráňte vstupnú ihlu. Jemne stlačte a obviažte miesto podania infúzie podľa štandardov starostlivosti v danom zdravotníckom zariadení.
7. Infúzne komponenty, ihly, nepoužívané roztoky a iné odpadové materiály zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny na prípravu Brineury a preplachovacieho roztoku pred podaním sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Život ohrozujúca anafylaktická reakcia na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, keď pokusy o opätovné nasadenie boli neúspešné (pozri časť 4.4).

Pacienti s CLN2 s ventrikuloperitoneálnymi skratmi.

Brineura sa nesmie podávať v prípade známk akútneho unikania tekutiny zo zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup, poruchy zariadenia alebo infekcie súvisiacej so zariadením (pozri časti 4.2 a 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Komplikácie súvisiace so zariadením

Brineura sa musí podávať aseptickým postupom, aby sa znížilo riziko infekcie. V klinických štúdiách sa pozorovali prípady infekcií súvisiacich so zariadením na intracerebroventrikulárny prístup. V týchto prípadoch sa podali antibiotiká, zariadenie na intracerebroventrikulárny prístup sa vymenilo a pokračovalo sa v liečbe Brineurou.

Zdravotnícki pracovníci majú pred každou infúziou skontrolovať celistvosť kože skalpu, aby sa uistili, že zariadenie na intracerebroventrikulárny prístup je neporušené. Pred začatím infúzie Brineury sa musí vykonať kontrola miesta podania infúzie a kontrola priechodnosti, aby sa zistilo prípadné unikanie tekutiny zo zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup a/alebo jeho porucha (pozri časti 4.2 a 4.3). Na potvrdenie neporušenosti zariadenia môže byť potrebná konzultácia s neurochirurgom. Liečba Brineurou sa má v prípade poruchy zariadenia prerušiť a pred ďalšími infúziami bude možno potrebné zariadenie na prístup vymeniť.

V prípade komplikácií súvisiacich so zariadením na intracerebroventrikulárny prístup nájdete ďalšie pokyny na označení obalu zariadenia od výrobcu.

Opatrnosť je potrebná u pacientov náchylných na komplikácie v dôsledku podávania intracerebroventrikulárneho lieku vrátane pacientov s obštrukčným hydrocefalom.

Klinické a laboratórne monitorovanie

Pred začiatkom podávania infúzie v zdravotníckom zariadení, pravidelne počas nej i po nej sa majú monitorovať životné funkcie. Po skončení infúzie sa má klinicky vyhodnotiť stav pacienta, pričom ak je to klinicky indikované, môže byť potrebné dlhodobjšie sledovanie, najmä u pacientov mladších ako 3 roky.

U pacientov s bradykardiou, poruchou vedenia srdcových vzruchov alebo so štrukturálnym ochorením srdca v anamnéze sa má počas infúzie monitorovať elektrokardiogram (EKG), lebo u niektorých pacientov s CLN2 sa môžu rozvinúť poruchy vedenia srdcových vzruchov alebo ochorenie srdca. U pacientov s normálnou funkciou srdca sa má každých 6 mesiacov vykonať vyšetrenie pomocou 12-zvodového EKG.

Vzorky CSF sa majú pravidelne posielat' na testovanie výskytu subklinických infekcií súvisiacich so zariadením (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Do klinických skúšaní neboli zaradení žiadni pacienti s pokročilou progresiou ochorenia na začiatku liečby a nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o deťoch vo veku < 2 roky. Pacienti s pokročilým ochorením CLN2 a novorodenci môžu mať zníženú celistvosť hematoencefalickej bariéry. Účinky potenciálne zvýšenej expozície lieku na periférny systém nie sú známe.

Anafylaxia

Počas klinických skúšaní s Brineurou nebola hlásená anafylaxia, riziko anafylaxie však nemožno vylúčiť. Zdravotnícki pracovníci by mali poznať možné príznaky anafylaxie, ako je celková žihľavka, pruritus alebo návaly horúčavy, opuch pier, jazyka a/alebo uvuly, dyspnoe, bronchospazmus, stridor, hypoxémia, hypotónia, synkopa alebo inkontinencia. Pri podávaní Brineury má byť ako bezpečnostné opatrenie rýchlo dostupná vhodná medicínska podpora. V prípade výskytu anafylaxie sa má pri opätovnom podávaní postupovať opatrne.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 44 mg sodíka na injekčnú liekovku Brineury a preplachovacieho roztoku. To treba vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Cerliponáza alfa je rekombinantný ľudský proteín a systémová expozícia je obmedzená vzhľadom na intracerebroventrikulárne podávanie, preto je nepravdepodobné, že by sa vyskytli interakcie medzi cerliponázou alfa a liekmi metabolizovanými enzýmami cytochrómu P450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Brineury u gravidných žien. Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie na zvieratách s Brineurou. Nie je známe, či Brineura môže pri podaní gravidnej žene spôsobiť poškodenie plodu alebo či môže mať vplyv na reprodukčnú schopnosť. Brineura sa má podávať gravidným ženám len vtedy, keď je to jednoznačne nutné.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii údaje o prítomnosti cerliponázy alfa v ľudskom mlieku, účinkoch cerliponázy alfa na dojčenie dieťa ani o účinkoch cerliponázy alfa na tvorbu mlieka. Dojčenie sa má počas liečby Brineurou prerušiť.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách ani na ľuďoch s cerliponázou alfa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyve Brineury na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti sa vyhodnocovali u 24 pacientov s ochorením CLN2, ktorí dostali v klinických štúdiách trvajúcich až 141 týždňov aspoň jednu dávku Brineury. Najčastejšie (> 20 %) nežiaduce účinky pozorované v klinických skúškach s Brineurou zahŕňajú pyrexiu, nízku hladinu proteínu v CSF, abnormality v EKG, vracanie, infekcie horných dýchacích ciest a precitlivenosť. U žiadneho pacienta nebolo potrebné prerušiť liečbu v dôsledku nežiaducich udalostí.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Ďalej sú uvedené nežiaduce reakcie zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie na základe definície frekvencií podľa databázy MedDRA: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). Nežiaduce reakcie sú usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Frekvencia nežiaducich reakcií pri podaní Brineury

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Preferovaný termín podľa databázy MedDRA	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest Konjunktivitída Infekcia súvisiaca so zariadením ^a	Veľmi časté Časté Časté
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	Veľmi časté
Psychické poruchy	Podráždenosť	Veľmi časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Bradykardia	Časté
Poruchy nervového systému	Príhody kŕčov ^b Bolesť hlavy Pleocytóza CSF Syndróm poklesnutej hlavy (Dropped head syndrome)	Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie Bolesť brucha Pľuzgiere na ústnej sliznici Pľuzgiere na jazyku Porucha gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Časté Časté Časté Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka Urtikária	Časté Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia ^c Pocit napätia (nervozita) Bolesť	Veľmi časté Časté Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina proteínu v CSF Abnormality v EKG Znížená hladina proteínu v CSF	Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté
Problémy s produktom	Problémy so zariadením: Unikanie tekutiny zo zariadenia Upchatie zariadenia ^d Dislokácia zariadenia ^e Problém s ihlou ^f	Časté Časté Neznáme Veľmi časté

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*

^b Atonické záchvaty, klonické kŕče, záchvaty s náhlou stratou svalového tonusu („drop attacks“), epilepsia, celkový tonicko-klonický záchvat, myoklonická epilepsia, parciálne záchvaty, absencia, záchvat, séria záchvatov a status epilepticus

^c Pyrexia zahŕňa kombinované preferované termíny „pyrexia“ a „zvýšená telesná teplota“

^d Upchatie prietoku v katetri

^e Posunutie zariadenia sa v klinických skúšaniach nevyskytlo

^f Vypudenie infúznej ihly

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Kŕče

Kŕče sú častým prejavom ochorenia CLN2 a ich výskyt v tejto populácii sa očakáva. Celkovo sa udalosť, ktorá zodpovedala štandardizovanému záznamu „kŕče“ v databáze MedDRA, vyskytla u 23 (96 %) účastníkov, ktorí dostali cerliponázu alfa. Medzi najčastejšie hlásené udalosti kŕčov patrí záchvat, epilepsia a celkový tonicko-klonický záchvat. Celkový výskyt udalostí kŕčov s časovým vzťahom k podaniu cerliponázy alfa bol 17 %, pričom udalosti boli mierne až stredne závažné so stupňom závažnosti 1 alebo 2. Spolu 6 % všetkých udalostí kŕčov sa považovalo za súvisiace s cerliponázou alfa, pričom boli mierne až závažné so stupňom CTCAE 1 – 4. Kŕče ustúpili po podaní štandardných antikonvulzív a neviedli k prerušeniu liečby Brineurou.

Precitlivenosť

Reakcie z precitlivenosti boli hlásené u 14 z 24 pacientov (58 %) liečených Brineurou. Závažné (stupeň 3 podľa spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (CTCAE)) reakcie z precitlivenosti sa

vyskytli u troch pacientov, pričom u žiadneho pacienta sa liečba neprerušila. Najčastejšie prejavy zahŕňali pyrexia s vracaním, pleocytózu alebo podráždenosť, čo nezodpovedá klasickej precitlivenosti vyvolanej imunitným systémom. Tieto nežiaduce reakcie sa pozorovali počas infúzie Brineury alebo do 24 hodín od jej skončenia a nenarušili liečbu. Príznaky ustúpili časom alebo po podaní antipyretík, antihistaminík a/alebo glukokortikosteroidov.

Imunogenicitá

Protilátky proti lieku sa zistili v sére u 79 % pacientov a v CSF u 21 % pacientov liečených cerliponázou alfa počas až 107 týždňov. V CSF sa nezistili liekovo špecifické neutralizačné protilátky, ktoré by boli schopné inhibovať bunkový príjem cerliponázy alfa prostredníctvom receptorov. Nezistila sa žiadna súvislosť medzi titrami protilátok proti lieku v sére alebo CSF a výskytom alebo závažnosťou precitlivenosti. Pacienti, u ktorých sa vyskytli stredne závažné nežiaduce udalosti precitlivenosti, sa testovali na výskyt liekovo špecifickej protilátky IgE s negatívnym výsledkom. Nezistili sa žiadne korelácie medzi vyššími titrami protilátok proti lieku a nižšími hodnotami meraní účinnosti. Neprejavil sa žiadny zjavný účinok protilátok proti lieku v sére alebo CSF na farmakokinetiku plazmy alebo CSF.

Pediatrická populácia

Prebiehajúca štúdia prináša skúsenosti s dvoma pacientmi vo veku 2 roky liečenými Brineurou v dávke 300 mg jedenkrát za dva týždne (pozri časť 5.1). Obaja pacienti dostali 8 infúzií a zdá sa, že celkový bezpečnostný profil Brineury u týchto mladších pacientov zodpovedá bezpečnostnému profilu pozorovanému u starších detí. V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s Brineurou u detí mladších ako 2 roky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne informácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá pre tráviaci trakt a metabolizmus, enzýmy, ATC kód: A16AB17.

Mechanizmus účinku

Cerliponáza alfa je rekombinantná forma ľudskej tripeptidylpeptidázy 1 (rhTPP1). Cerliponáza alfa je proteolytický neaktívny proenzým (zymogén), ktorý sa aktivuje v lyzozóme. Cerliponáza alfa vstupuje do cieľových buniek a presúva sa do lyzozómov prostredníctvom manóza-6-fosfátového receptora nezávislého na katiónoch (CI-MPR, známy aj ako receptor M6P/IGF2). Profil glykozylácie cerliponázy alfa má za následok jej stabilný bunkový príjem a nasmerovanie do lyzozómov na účely aktivácie.

Aktivovaný proteolytický enzým (rhTPP1) štiepi tripeptidy z N-konca cieľového proteínu bez známej substrátovej špecifickosti. Nedostatočná hladina TPP1 spôsobuje ochorenie CLN2, ktoré má za následok neurodegeneráciu, stratu neurologickej funkcie a úmrtie v detstve.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť Brineury sa vyhodnocovali v otvorenej klinickej štúdií so stupňovaním dávky (190-201) a v prebiehajúcej dlhodobej rozšírenej štúdií (190-202) u pacientov s ochorením CLN2 v porovnaní s neliečenými pacientmi s ochorením CLN2 z databázy prirodzeného vývoja (kontrolná skupina s prirodzeným vývojom ochorenia). V týchto štúdiách sa na vyhodnotenie progresie ochorenia použila kombinácia motorickej a jazykovej domény klinickej hodnotiacej stupnice špecifickej pre toto ochorenie (pozri tabuľku 3). Každá doména zahŕňa skóre 3 (zhruba normálne) až 0 (mimoriadne narušené) s celkovým možným skóre 6, pričom jednotkové zníženia skóre predstavovali významné udalosti straty predtým dosiahnutej úrovne funkcií chôdze a reči.

Tabuľka 3: Klinická hodnotiacia stupnica CLN2

Doména	Skóre	Hodnotenie
Motorická	3	Zhruba normálna chôdza. Žiadna výrazná ataxia, žiadne patologické pády.
	2	Samostatná chôdza definovaná schopnosťou prejsť bez opory 10 krokov. Zreteľná nestabilita, možné občasné pády.
	1	Nutnosť vonkajšej pomoci pri chôdzi alebo len schopnosť liezť.
	0	Neschopnosť chodiť ani liezť.
Jazyková	3	Zjavne normálny jazykový prejav. Zrozumiteľný a zhruba primeraný veku. Zatiaľ žiadne zaznamenané zníženie.
	2	Jazykový prejav sa stal rozoznateľne abnormálny: niektoré zrozumiteľné slová, môže tvoriť krátke vety vyjadrujúce myšlienky, požiadavky alebo potreby. Toto skóre znamená zníženie predchádzajúcej úrovne schopností (z individuálneho maxima dosiahnutého dieťaťom).
	1	Ťažko zrozumiteľné. Niekoľko zrozumiteľných slov.
	0	Žiadne zrozumiteľné slová ani slovný prejav.

Spolu 24 pacientov vo veku od 3 do 8 rokov bolo liečených Brineurou 300 mg jedenkrát za dva týždne. V štúdií 190-201 bolo 23 pacientov liečených 48 týždňov (1 pacient ukončil liečbu po 1. týždni pre neschopnosť pokračovať v postupoch štúdie). Priemerné začiatkové skóre CLN2 bolo 3,5 (štandardná odchýlka (SD) 1,20) s rozsahom od 1 do 6. Neskúmali sa žiadni pacienti s pokročilou progresiou ochorenia (kritériá zaradenia: mierna až stredná progresia ochorenia CLN2). Všetkých 23 pacientov dokončilo štúdiu 190-201 a pokračovalo v prebiehajúcej rozšírenej štúdií 190-202, kde sa liečia Brineurou v dávke 300 mg jedenkrát za dva týždne počas maximálne 124 týždňov.

Zistenia zo štúdií 190-201 a 190-202 sa porovnali s kontrolnou skupinou s prirodzeným vývojom, ktorá obsahovala pacientov vyhovujúcich kritériám zaradenia do štúdií 190-201 a 190-202. Výsledky kontrolnej skupiny s prirodzeným vývojom preukázali, že ochorenie CLN2 je rýchlo postupujúce neurodegeneratívne ochorenie s predpovedateľným znížením motorickej a jazykovej funkcie, pričom odhadovaná priemerná miera zníženia skóre CLN2 je 2 body za 48 týždňov.

Liečebný účinok u pacientov dostávajúcich Brineuru sa vyhodnocoval pomocou klinickej hodnotiacej stupnice CLN2 a výsledky sa porovnali s predpovedaným znížením skóre o 2 body za 48 týždňov v kontrolnej skupine s prirodzeným vývojom. V štúdií 190-201 sa u 20 z 23 (87 %) pacientov dostávajúcich Brineuru počas 48 týždňov nevyskytlo neodvrátené zníženie o 2 body v neliečenej populácii pacientov ($p = 0,0002$, binomický test s $p_0 = 0,50$). Spolu u 15 pacientov z 23 (65 %) nedošlo k celkovému zníženiu skóre CLN2 bez ohľadu na začiatkové skóre a u 2 z týchto 15 pacientov došlo počas obdobia liečby

k zlepšeniu skóre o jeden bod. U piatich pacientov došlo k zníženiu o jeden bod a u 3 pacientov k zníženiu o 2 body.

V štúdií 190-201 bola priemerná miera zníženia u pacientov liečených Brineurom v dávke 300 mg jedenkrát za dva týždne 0,40 bodu za 48 týždňov. V porovnaní s očakávanou mierou zníženia na základe prirodzeného vývoja sú výsledky štúdie štatisticky významné ($p < 0,0001$) (pozri tabuľku 4). Pozorovaný liečebný účinok sa vzhľadom na prirodzený vývoj neliečeného ochorenia CLN2 považoval za klinicky významný.

Tabuľka 4: 0 až 6-bodová motoricko-jazyková klinická hodnotiaca stupnica CLN2: Miera zníženia počas 48 týždňov (populácia s úmyslom liečiť)

Miera zníženia (body/48 týždňov) ^a	Spolu (n = 23)	hodnota p ^b
Priemer (SD)	0,40 (0,809) ^c	< 0,0001
Medián	0,00	
Min., max.	-0,88, 2,02	
95 % limity IS	0,05, 0,75	

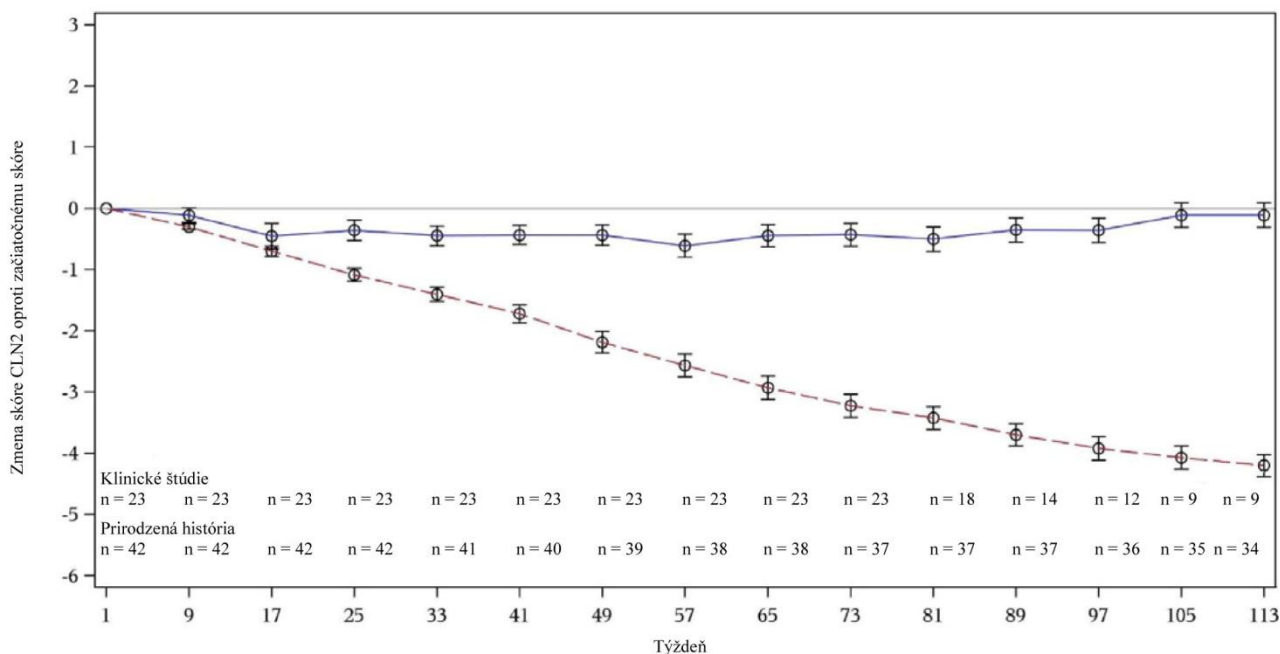
^a Miera zníženia u pacientov počas 48 týždňov: (začiatkové skóre CLN2 – posledné skóre CLN2)/(uplynulý čas v jednotkách 48 týždňov)

^b Hodnota p založená na 1-vzorkovom t-teste porovnávajúcom mieru zníženia s hodnotou 2

^c Kladné odhady znamenajú klinické zníženie, záporné odhady znamenajú klinické zlepšenie

V prebiehajúcej štúdií 190-202 (k 3. júnu 2016) miera zníženia u pacientov liečených Brineurom v porovnaní s kontrolnou skupinou s prirodzeným vývojom (n = 42 pacientov) aj naďalej poukazuje na trvácnosť liečebného účinku (pozri obrázok 2).

Obrázok 2: Priemerná zmena skóre CLN2 oproti začiatkovému skóre (kontrolná skupina s prirodzeným vývojom/pacienti liečení Brineurom, 300 mg jedenkrát za dva týždne)



Zvislé čiary predstavujú štandardnú chybu priemeru

Plná čiara: klinické štúdie 190-201 a 190-202

Prerušovaná čiara: kontrolná skupina s prirodzeným vývojom 190-901

Skóre videnia a záchvatov v kombinácii so skóre CLN2 (motorická a jazyková doména) zostali stabilné. Volumetrické merania s použitím magnetickej rezonancie ukázali zníženú mieru straty.

Pediatrická populácia

Dôležité je začať liečbu u detí v čo najmladšom veku, hoci pacienti mladší ako 3 roky neboli zaradení do pívotnej štúdie.

Štúdia 190-203 je prebiehajúca otvorená klinická štúdia, v ktorej sa hodnotí bezpečnosť a účinnosť u pacientov od narodenia do veku 18 rokov. Dávkovanie bolo založené na analýze rozdielov v hodnotách hmotnosti mozgu u detí vo veku menej ako 3 roky. Doterajšie výsledky týkajúce sa bezpečnosti u mladších pacientov sa zdajú byť v súlade s bezpečnostným profilom pozorovaným u starších detí. V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s Brineurou u detí mladších ako 2 roky (pozri časť 4.8).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Brineurou v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s CLN2 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný za tzv. „mimoriadnych okolností“. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika cerliponázy alfa sa vyhodnocovala u pacientov s ochorením CLN2, ktorí dostávali intracerebroventrikulárne infúzie 300 mg v trvaní približne 4,5 hodiny jedenkrát za dva týždne.

Všetky farmakokinetické parametre boli podobné po začiatkovej infúzii v 1. deň i po nasledujúcich infúziách v 5. týždni a 13. týždni, čo naznačuje, že pri podávaní v dávke 300 mg jedenkrát za dva týždne nedochádza k zjavnej akumulácii alebo časovo závislej farmakokinetike cerliponázy alfa v CSF alebo plazme.

Farmakokinetické parametre v CSF sa vyhodnocovali u 17 pacientov a sú zhrnuté v tabuľke 5.

Farmakokinetika cerliponázy alfa v plazme sa vyhodnocovala u 13 pacientov, pričom sa zistila hodnota mediánu T_{max} 12,0 hodín (od začiatku infúzie), priemerná hodnota C_{max} 1,39 µg/ml a priemerná hodnota AUC_{0-t} 24,1 µg-hod./ml. Neprejavil sa žiadny zjavný účinok protilátok proti lieku v sére alebo CSF na farmakokinetiku plazmy alebo CSF.

Tabuľka 5: Farmakokinetické vlastnosti po prvej intracerebroventrikulárnej infúzii (v trvaní približne 4 hodiny) 300 mg cerliponázy alfa do CSF

Parameter	CSF (n = 17) Priemer (SD)
T_{max}^* , hod.	4,50 [4,25, 5,75]
C_{max} , µg/ml	1 490 (942)
AUC_{0-t} , µg-hod./ml	9 510 (4 130)
V_z , ml	435 (412)
CL, ml/hod.	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, hod.	7,35 (2,90)

* Hodnota T_{max} vyjadrená ako čas od začiatku ~4-hodinovej infúzie vyjadrená ako medián [min., max.], nameraná v prvom časovom bode odberu vzoriek po infúzii.

Distribúcia

Odhadovaný distribučný objem cerliponázy alfa po intracerebroventrikulárnej infúzii 300 mg ($V_z = 435$ ml) prekračuje typický objem CSF (100 ml), čo nasvedčuje distribúcii do tkanív mimo CSF. Vysoké pomery CSF k plazme pre hodnoty C_{max} (približne 1 000) a AUC_{0-t} (približne 400) poukazujú na to, že väčšina podanej cerliponázy alfa zostáva lokalizovaná v CNS. Neočakáva sa, že by intracerebroventrikulárne podávanie cerliponázy alfa viedlo k terapeutickým koncentráciám v oku, a to vzhľadom na obmedzený prístup z CSF do postihnutých buniek sietnice a prítomnosť hematoretinálnej bariéry.

Eliminácia

Cerliponáza alfa je bielkovina a očakáva sa, že sa metabolicky degraduje peptidovou hydrolyzou. Preto sa neočakáva, že by porucha funkcie pečene mala vplyv na farmakokinetiku cerliponázy alfa.

Vylučovanie

Eliminácia cerliponázy alfa obličkami sa považuje za menej významnú cestu pre klírens.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Obmedzené predklinické údaje o bezpečnosti cerliponázy alfa sa získali zo štúdií toxicity po jednom podaní u opíc a zo štúdií po opakovanom podávaní v modeli s jazvečkami pre klasickú neskorú dojčenskú neuronálnu ceroidnú lipofuscinózu typu 2. Tento model ochorenia slúžil predovšetkým na preskúmanie farmakodynamických a farmakokinetických vlastností cerliponázy alfa, ale aj na vyhodnotenie toxicity tejto látky. Výsledky týchto štúdií na jazvečkách však nemôžu spoľahlivo predpovedať bezpečnosť u človeka, lebo režim infúzií cerliponázy alfa bol rozdielny a mimoriadne variabilný dokonca aj v rámci rovnakej štúdie, a to z dôvodu ťažkostí so systémom zavedeného katétra a výrazných reakcií z precitlivenosti. Tieto vyšetrenia navyše zahŕňali veľmi malé počty zvierat, ktoré sa väčšinou testovali v skupinách s jednou dávkou bez primeraných kontrolných skupín. Neklinické výsledky sú teda nejednoznačné, pokiaľ ide o klinickú bezpečnosť cerliponázy alfa. Vyšetrenia genotoxicity, karcinogenity a reprodukčnej toxicity sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Brineura a preplachovací roztok

heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
chlorid sodný
chlorid draselný
hexahydrát chloridu horečnatého
dihydrát chloridu vápenatého
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Rozmrazená Brineura a preplachovací roztok sa majú ihneď použiť. Liek sa má odobrať z neotvorených injekčných liekoviek až bezprostredne pred použitím. Ak okamžité použitie nie je možné, neotvorené injekčné liekovky Brineury alebo preplachovacieho roztoku sa majú uchovávať pri teplote 2 – 8 °C a použiť do 24 hodín.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania je preukázaná počas maximálne 12 hodín pri izbovej teplote (19 – 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa majú otvorené injekčné liekovky alebo liek držaný v injekčných striekačkách použiť ihneď. Ak sa nepoužijú ihneď, za podmienky a čas uchovávania pred použitím je zodpovedný užívateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať vo zvislej polohe v mrazničke (–25 °C až –15 °C).

Prepravujte a distribuuajte v mraze (–85 °C až –15 °C).

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka (zo skla typu I) so zátkou (z butylkaučuku), viečkom (z polypropylénu) a krimpovacím uzáverom (z hliníka). Brineura má zelené snímateľné viečko a preplachovací roztok má žlté snímateľné viečko.

Veľkosť balenia je tri injekčné liekovky: dve 10 ml injekčné liekovky, každá s obsahom 150 mg cerliponázy alfa v 5 ml roztoku, a jedna 10 ml injekčná liekovka s obsahom 5 ml preplachovacieho roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Brineura sa má podávať pomocou infúzných komponentov, v prípade ktorých sa preukázalo, že sú chemicky a fyzikálne kompatibilné s podávaním Brineury a preplachovacieho roztoku. Na podanie Brineury sa majú použiť zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup s označením CE a jednorazové komponenty uvedené ďalej alebo rovnocenné.

Medzi zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup, v prípade ktorých sa preukázalo, že sú kompatibilné s Brineurou a preplachovacím roztokom, a ktoré sa použili v klinických štúdiách s Brineurou, patria zásobníky Codman HOLTER RICKHAM a HOLTER SALMON-RICKHAM, ventrikulárny katéter Codman a CSF-ventrikulárny zásobník Medtronic (s katétrom).

Brineura je kompatibilná s jednorazovými infúznymi komponentmi vyrobenými z PVC, PVC (bez DEHP), polyetylénu, polyétersulfónu (PES), polypropylénu (PP) a PTFE. V klinických skúšaníach s Brineurou sa použili tieto jednorazové infúzne komponenty s označením CE:

- injekčná striekačka: Braun a BD Luer-Lok,
- predlžovacia súprava: hadička Fresenius Injectomat®, predlžovacia súprava Alaris CC, predlžovacia hadička Vygon Lectro-Cath,
- predlžovacia súprava s 0,2-mikrónovým filtrom: Impromediform GmbH,
- vstupná ihla: ihly Deltec GRIPPER.

Príprava na podanie Brineury a preplachovacieho roztoku

Na správne podanie Brineury a preplachovacieho roztoku sú potrebné nasledujúce komponenty (nedodávajú sa) (pozri obrázok 1 v časti 4.2). Všetky infúzne komponenty musia byť sterilné. Brineura a preplachovací roztok sa dodávajú a uchováajú zmrazené (pozri časť 6.4).

- Programovateľný lineárny dávkovač s príslušným rozsahom podávania, presnosťou rýchlosti podávania a alarmami pri nesprávnom podávaní alebo upchatí. Dávkovač musí byť možné naprogramovať tak, aby podával liek konštantnou rýchlosťou 2,5 ml/hod.
- Dve jednorazové injekčné striekačky kompatibilné s vybavením dávkovača. Odporúčajú sa striekačky s objemom 10 až 20 ml.
- Dve jednorazové hypodermické injekčné ihly (21 G, 25,4 mm).
- Jedna jednorazová infúzna súprava. V prípade potreby možno pridať predlžovaciu hadičku. Odporúča sa dĺžka 150 až 206 cm (nie viac ako 400 cm) a vnútorný priemer 0,1 cm.
- Vyžaduje sa 0,2 µm líniový filter. Líniový filter môže byť zabudovaný v infúznej súprave. Líniový filter sa má umiestniť čo najbližšie k vstupnej ihle.
- Neprerezávajúca vstupná ihla veľkosti 22 G alebo menšia s odporúčanou dĺžkou 16 mm. Riad'te sa odporúčaním výrobcu zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup v súvislosti so vstupnou ihlou.
- Jedna prázdna sterilná jednorazová injekčná striekačka (na odber CSF na kontrolu priechodnosti).

Rozmrazenie Brineury a preplachovacieho roztoku

Rozmrazte injekčné liekovky Brineury a injekčnú liekovku preplachovacieho roztoku pri izbovej teplote počas približne 60 minút. Injekčné liekovky **nerozmrazujte** ani **neohrievajte** žiadnym iným spôsobom. Injekčnými liekovkami **netraďte**. Počas rozmrazovania sa objaví kondenzácia. Odporúča sa rozmrazovať injekčné liekovky mimo škatule.

Brineura a preplachovací roztok sa musia úplne rozmraziť a ihneď použiť (pozri časť 6.3).

Opakovane nezmrazujte injekčné liekovky ani **nezmrazujte** injekčné striekačky obsahujúce Brineuru alebo preplachovací roztok.

Kontrola injekčných liekoviek s rozmrazenou Brineurou a preplachovacím roztokom

Skontrolujte injekčné liekovky, či sú úplne rozmrazené. Brineura a preplachovací roztok majú byť číre až mierne opalizujúce, bezfarebné až svetložlté. Injekčné liekovky Brineury môžu niekedy obsahovať tenké priesvitné vlákna alebo nepriehľadné častice. Tieto prirodzene sa vyskytujúce častice sú cerliponáza alfa. Tieto častice sa odstránia pomocou 0,2 µm líniového filtra bez toho, aby to malo zistiteľný vplyv na čistotu alebo silu Brineury.

Preplachovací roztok môže obsahovať častice, ktoré sa po úplnom rozmrazení injekčnej liekovky rozpustia.

Nepoužívajte roztoky ak zmenili zafarbenie alebo ak sa v nich nachádzajú iné cudzorodé tuhé častice.

Odobratie Brineury

Označte jednu nepoužitú sterilnú injekčnú striekačku nápisom „Brineura“ a pripojte injekčnú ihlu. Snímte zelené snímateľné viečka z oboch injekčných liekoviek Brineury. S použitím aseptického postupu odoberte objem roztoku Brineury zodpovedajúci požadovanej dávke (pozri tabuľku 1 v časti 4.2) do sterilnej injekčnej striekačky označenej nápisom „Brineura“. Brineuru neriedte. Brineuru nemiešajte so žiadnym iným liekom. Ihlu a prázdne injekčné liekovky zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Odobratie preplachovacieho roztoku

Stanovte objem preplachovacieho roztoku potrebného na zabezpečenie podania celého množstva Brineury do mozgových komôr. Preplachovací objem vypočítate tak, že pripočítate plniaci objem všetkých infúzných komponentov vrátane zariadenia na intracerebroventrikulárny prístup.

Označte jednu nepoužitú sterilnú injekčnú striekačku nápisom „preplachovací roztok“ a pripojte injekčnú ihlu. Snímte žlté snímateľné viečko z injekčnej liekovky preplachovacieho roztoku. S použitím aseptického postupu odoberte príslušné množstvo preplachovacieho roztoku z injekčnej liekovky do novej sterilnej injekčnej striekačky označenej nápisom „preplachovací roztok“. Ihlu a injekčnú liekovku zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC
GALLI DRIVE FACILITY,
46 GALLI DRIVE, NOVATO,
94949,
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
ÍRSKO

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku BRINEURA v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť s príslušným vnútroštátnym orgánom na obsahu a formáte vzdelávacích materiálov vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a ďalších aspektoch programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde sa liek BRINEURA uvádza na trh, všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí budú manipulovať s liekom alebo podávať liek, absolvovali vzdelávací program (t. j. pokyny o dávkovaní a podávaní) s cieľom zabrániť dôležitému identifikovanému riziku problémov súvisiacich so zariadením (infekcia, upchatie, dislokácia), alebo ho minimalizovať, ktorý bude obsahovať informácie o:

- uchovávaní lieku BRINEURA,
- komplikáciách týkajúcich sa zariadenia (t. j. infekcie, unikanie tekutiny zo zariadenia alebo poruchy zariadenia; neporušenosť zariadenia musí potvrdiť neurochirurg),
- príprave lieku BRINEURA a preplachovacieho roztoku,
- podrobný opis krokov intracerebroventrikulárnej infúzie lieku BRINEURA a podania preplachovacieho roztoku (podávaného po dokončení infúzie lieku BRINEURA),
- sledovaní pacientov, ktorí dostávajú liek BRINEURA.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za „mimoriadnych okolností“, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Štúdia 190-501. S cieľom vyhodnotiť dlhodobú bezpečnosť cerliponázy alfa vrátane výskytu závažných reakcií z precitlivenosti a anafylaxie držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky štúdie na základe primeraného zdroja údajov odvodených z registra pacientov s neuronálnou ceroidnou lipofuscinózou typu 2 (CLN2).	Výročné správy sa budú predkladať v rámci výročného prehodnotenia
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES): Štúdia 190-203. S cieľom ďalej vyhodnotiť účinnosť liečby ako oddialenia progresie na klinickej škále motorickej a jazykovej funkcie CLN2 a ďalej vyhodnotiť bezpečnosť a znášanlivosť cerliponázy alfa držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží výsledky štúdie 190-203 vykonanej u minimálne 5 pacientov mladších ako 2 roky.	Júli 2020

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Brineura 150 mg infúzny roztok
cerliponáza alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka Brineury obsahuje 150 mg cerliponázy alfa v 5 ml roztoku (30 mg/ml)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky Brineury a preplachovacieho roztoku:

heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
chlorid sodný
chlorid draselný
hexahydrát chloridu horečnatého
dihydrát chloridu vápenatého
voda na injekciu

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok
Dve injekčné liekovky Brineury
Jedna injekčná liekovka preplachovacieho roztoku

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jedno použitie
Rozmrazte pri izbovej teplote a ihneď použite.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intracerebroventrikulárne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Otvorené injekčné liekovky alebo liek v injekčných striekačkách sa majú ihneď použiť. Časy uchovávania počas používania a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte vo zvislej polohe v mrazničke ($-20\text{ °C} \pm 5\text{ °C}$).

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Prepravujte a distribuuajte v mraze (-85 °C až -15 °C).

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1192/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Brineura 150 mg infúzny roztok
cerliponáza alfa
Intracerebroventrikulárne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

150 mg/5 ml

6. INÉ

Pred použitím rozmrazte.
Brineuru podajte pred preplachovacím roztokom.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Preplachovací roztok pre Brineuru
Intracerebroventrikulárne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

5 ml

6. INÉ

Pred použitím rozmrazte.
Preplachovací roztok podajte po Brineure.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Brineura 150 mg infúzny roztok cerliponáza alfa

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára.
- To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Brineura a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Brineuru
3. Ako sa Brineura podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Brineuru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Brineura a na čo sa používa

Brineura obsahuje liečivo cerliponázu alfa, ktorá patrí do skupiny liekov známych ako substitučné enzýmové terapie. Používa sa na liečbu pacientov s ochorením neuronálna ceroidná lipofuscinóza typu 2 (CLN2), známym aj ako deficit tripeptidylpeptidázy 1 (TPP1).

Ľudia s ochorením CLN2 nemajú enzým nazývaný TPP1 alebo ho majú príliš málo, čo spôsobuje hromadenie látok nazývaných lyzozómové akumulčné látky. U ľudí s ochorením CLN2 sa tieto látky hromadia v niektorých častiach tela, najmä v mozgu.

Ako Brineura účinkuje

Tento liek nahrádza chýbajúci enzým TPP1, a tým minimalizuje hromadenie lyzozómových akumulčných látok. Tento liek účinkuje tak, že spomaľuje postup ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Brineuru

Nesmiete dostať Brineuru:

- ak ste vy alebo vaše dieťa mali život ohrozujúce alergické reakcie na cerliponázu alfa alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6) a reakcie sa znova objavili, keď sa opätovne podala cerliponáza alfa,
- ak máte vy alebo vaše dieťa implantované zariadenie na odvádzanie nadmerného množstva tekutiny z mozgu,
- ak máte vy alebo vaše dieťa v súčasnosti prejavy infekcie v dôsledku zariadenia alebo problémy so zariadením. Keď sa infekcia v dôsledku zariadenia alebo problémy so zariadením vyriešia, váš lekár môže rozhodnúť, že liečba bude pokračovať.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete Brineuru, obráťte sa na svojho lekára.

- Vy alebo vaše dieťa môžete mať problémy s implantovaným zariadením používaným počas liečby Brineurou (pozri časť 4 Možné nežiaduce účinky) vrátane infekcie alebo poruchy zariadenia. Liečbu

možno prerušiť, ak zariadenie treba vymeniť, alebo kým sa infekcia neodstráni. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa zariadenia, obráťte sa na svojho lekára.

- Pri liečbe Brineurou sa môžu vyskytnúť život ohrozujúce alergické reakcie. Váš lekár bude u vás alebo vášho dieťaťa monitorovať príznaky život ohrozujúcich alergických reakcií, ako je žihľavka, svrbenie alebo návaly horúčavy, opuch pier, jazyka a/alebo hrdla, dýchavičnosť, chraptavosť, zmodranie končekov prstov alebo pier, nízky svalový tonus, mdloby alebo inkontinencia.
- Váš lekár skontroluje vám alebo vášmu dieťaťu tepovú frekvenciu, krvný tlak, respiračnú frekvenciu a teplotu pred liečbou, počas nej a po nej. V prípade potreby lekár môže rozhodnúť o ďalšom monitorovaní.
- Váš lekár bude každých 6 mesiacov kontrolovať nezvyčajnú elektrickú činnosť srdca (EKG). Ak ste mali vy alebo vaše dieťa v minulosti problémy so srdcom, váš lekár alebo zdravotná sestra bude počas každej infúzie monitorovať vašu srdcovú činnosť.
- Váš lekár môže poslať vzorky vašej mozgovej tekutiny na kontrolu prejavov infekcie.
- Brineura sa nepodáva pacientom s pokročilým ochorením na začiatku liečby ani deťom mladším ako 2 roky. Váš lekár s vami prediskutuje, či je liečba Brineurou vhodná pre vás alebo vaše dieťa.

Iné lieky a Brineura

Ak vy alebo vaše dieťa teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako sa začnete liečiť týmto liekom.

Počas tehotenstva by ste nemali dostávať liečbu Brineurou, pokiaľ to nie je jednoznačne nutné. Nie je známe, či sa Brineura vylučuje do ľudského mlieka. Dojčenie má byť počas liečby Brineurou ukončené. Nie je známe, či má Brineura vplyv na plodnosť u človeka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známe, či má Brineura vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Poradte sa so svojím lekárom.

Brineura obsahuje sodík:

Každá injekčná liekovka obsahuje 44 mg sodíka. To treba vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

3. Ako sa Brineura podáva

Na účely implantovania zariadenia na podávanie Brineury budete vy alebo vaše dieťa musieť absolvovať chirurgický zákrok. Zariadenie pomáha lieku dostať sa do konkrétnej časti mozgu.

Brineuru bude podávať lekár s poznatkami o podávaní liekov intracerebroventrikulárnou cestou (infúziou do tekutiny v mozgu) v nemocnici alebo na klinike.

Brineura sa nepodáva pacientom mladším ako 2 roky ani starším ako 8 rokov (na začiatku klinického skúšania). K dispozícii sú obmedzené skúsenosti u niekoľkých pacientov vo veku 2 roky.

Odporúčaná dávka Brineury je založená na vašom veku alebo na veku vášho dieťaťa a podáva sa jedenkrát za dva týždne takto:

- od narodenia do < 6 mesiacov: 100 mg,
- 6 mesiacov až < 1 rok: 150 mg,
- 1 rok až < 2 roky: 200 mg (prvé 4 dávky), 300 mg (všetky ostatné dávky),
- ≥ 2 roky: 300 mg.

Váš lekár môže upraviť vašu dávku alebo dávku vášho dieťaťa alebo trvanie podávania lieku, ak infúzia nie je tolerovaná, ak sa vyskytla alergická reakcia alebo v prípade možného nárastu tlaku v mozgu.

Liek sa pomaly dávkuje cez implantované zariadenie. Po podaní lieku sa podá kratšia infúzia roztoku na vypláchnutie Brineury z infúzneho zariadenia, aby sa do mozgu dostala celá dávka. Liek a roztok sa budú podávať počas približne 2 až 4 hodín a 30 minút podľa vašej dávky alebo dávky vášho dieťaťa. Váš lekár môže na základe vašej odpovede počas liečby znížiť dávku alebo rýchlosť podávania infúzie.

Váš lekár môže vám alebo vášmu dieťaťu pred každou liečbou Brineurou podať lieky, ako sú antipyretiká na zníženie horúčky alebo antihistaminiká na liečbu alergických reakcií, aby sa tak znížili vedľajšie účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby alebo krátko po nej.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- horúčka,
- vracanie,
- pocit podráždenosti,
- kŕče (záchvaty),
- reakcie počas podávania lieku alebo krátko po ňom, ako je žihľavka, svrbenie alebo návaly horúčavy, opuch pier, jazyka a/alebo hrdla, dýchavičnosť, chrapľavosť, zmodranie končekov prstov alebo pier, nízky svalový tonus, mdloby alebo inkontinencia.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bakteriálne infekcie súvisiace so zariadením,
- pomalší srdcový tep,
- zariadenie nefunguje správne z dôvodu zablokovania zisteného počas prípravy na infúziu.

Neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- zariadenie sa posunulo a nefunguje správne pri príprave na infúziu.

Tento liek môže spôsobovať aj ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky:

- bolesť hlavy,
- zvýšená alebo znížená hladina proteínu v mozgovej tekutine,
- nezvyčajné výsledky elektrickej činnosti srdca (EKG),
- zvýšený počet buniek v miechovej tekutine zistený pri laboratórnom monitorovaní,
- infekcia nosa alebo hrdla (nádcha),
- problém s ihlou (infúzna ihla vypadne z implantovaného zariadenia).

Časté vedľajšie účinky:

- bolesť,
- vyrážka,
- žihľavka,
- padanie hlavy (brada padá smerom k hrudi),
- bolesť žalúdka,
- unikanie tekutiny zo zariadenia,
- pľuzgiere v ústach alebo na jazyku,

- opuch alebo sčervenanie očného viečka a bielej časti oka,
- pocit nervozity,
- porucha žalúdka alebo čriev.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Brineuru

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčných liekovkách a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať vo zvislej polohe v mrazničke (–25 °C až –15 °C). Prepravujte a distribuuajte v mraze (–85 °C až –15 °C). Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Rozmrazená Brineura a preplachovací roztok sa majú použiť ihneď. Liek sa má odobrať z neotvorených injekčných liekoviek až bezprostredne pred použitím. Ak okamžité použitie nie je možné, otvorené injekčné liekovky Brineury alebo preplachovacieho roztoku sa majú uchovávať pri teplote 2 – 8 °C a použiť do 24 hodín.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania je preukázaná počas maximálne 12 hodín pri izbovej teplote (19 – 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa majú otvorené injekčné liekovky alebo liek držaný v injekčných striekačkách použiť ihneď. Ak sa nepoužijú ihneď, za podmienky a čas uchovávania pred použitím je zodpovedný užívateľ.

Za uchovávanie Brineury je zodpovedný váš lekár alebo lekárnik. Oni sú zodpovední aj za správnu likvidáciu nepoužitej Brineury.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Brineura obsahuje

- Liečivo je cerliponáza alfa. Každá injekčná liekovka Brineury obsahuje 150 mg cerliponázy alfa v 5 ml roztoku. Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 30 mg cerliponázy alfa.
- Ďalšie zložky Brineury a preplachovacieho roztoku sú: heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, chlorid draselný, hexahydrát chloridu horečnatého, dihydrát chloridu vápenatého a voda na injekciu (pozri časť 2 “Brineura obsahuje sodík”).

Ako vyzerá Brineura a obsah balenia

Brineura a preplachovací roztok sú infúzne roztoky. Roztoky sú číre až mierne opalizujúce, bezfarebné až svetložlté. Roztok Brineury môže niekedy obsahovať tenké priesvitné vlákna alebo nepriehľadné častice.

Veľkosť balenia: 3 injekčné liekovky (dve injekčné liekovky s Brineurou a jedna injekčná liekovka s preplachovacím roztokom), každá s obsahom 5 ml roztoku

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Príloha IV

**Závery týkajúce sa udelenia povolenia na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností predložené
Európskou agentúrou pre lieky**

Závery predložené Európskou agentúrou pre lieky:

- **Povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností**

Výbor CHMP po posúdení žiadosti zastáva názor, že vyváženosť rizika a prínosu je priaznivá, a preto odporúča udeliť povolenie na uvedenie na trh za mimoriadnych okolností, ako je to podrobnejšie opísané v Európskej verejnej hodnotiacej správe.