

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Brineura 150 mg raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala zdravila Brineura vsebuje 150 mg cerliponaze alfa* v 5 ml raztopine.

En mililiter raztopine za infundiranje vsebuje 30 mg cerliponaze alfa.

*Cerliponaza alfa je pridobljena iz celic sesalcev (celic jajčnika kitajskega hrčka).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 44 mg natrija v 5 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra do rahlo opalescentna in brezbarvna do bledorumena raztopina, ki lahko občasno vsebuje tanka prosojna vlakna ali motne delce.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Brineura je indicirano za zdravljenje nevronske ceroidne lipofuscinoze tipa 2 (CLN2), znane tudi kot pomanjkanje tripeptidil-peptidaze 1 (TPP1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Brineura sme dajati le usposobljen zdravstveni delavec z ustreznim znanjem za intracerebroventrikularni način uporabe zdravila v bolnišničnih pogojih.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 300 mg cerliponaze alfa, ki se daje enkrat vsak drugi teden v obliki intracerebroventrikularne infuzije.

Pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, se priporočajo manjši odmerki, glejte poglavje Pediatrična populacija.

Predzdravljenje bolnikov z antihistaminiki z antipiretiki ali brez njih se priporoča od 30 do 60 minut pred začetkom infundiranja.

V nadaljevanju dolgotrajnega zdravljenja je treba s kliničnim ocenjevanjem redno preverjati, ali so koristi zdravljenja večje od možnih tveganj za posamezne bolnike.

Prilagoditev odmerka

Morda bo treba pri bolnikih, ki infuzije ne bi prenašali, razmisliti o prilagoditvi odmerka. Odmerek je mogoče zmanjšati za 50 % in/ali zmanjšati hitrost infundiranja.

Pri prekinitvi infundiranja zaradi preobčutljivostne reakcije je treba nadaljevati s približno polovično začetno hitrostjo infundiranja, pri kateri se je pojavila preobčutljivostna reakcija.

Infundiranje je treba prekiniti in/ali hitrost zmanjšati pri bolnikih, ki imajo po presoji lečečega zdravnika verjetno povečanje intrakranialnega tlaka med infundiranjem, na kar kažejo simptomi, kot so glavobol, siljenje na bruhanje, bruhanje ali zmanjšana duševna sposobnost. Ti previdnostni ukrepi so posebno pomembni pri bolnikih, starih manj kot 3 leta.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Brineura pri otrocih, starih manj kot 3 leta, še nista bili dokazani. Za otroke, stare 2 leti, je na voljo malo podatkov, za otroke, stare manj kot 2 leti, pa podatki niso na voljo (glejte poglavje 5.1). Odmerjanje, predlagano pri otrocih, starih manj kot 2 leti, je bilo ocenjeno na podlagi možganske mase.

Zdravljenje z zdravilom Brineura je bilo v kliničnih študijah uvedeno pri otrocih, starih od 2 do 8 let. Podatki za bolnike, starejše od 8 let, so omejeni. Zdravljenje mora temeljiti na zdravnikovi oceni koristi in tveganj za posamičnega bolnika.

Odmerjanje, izbrano za bolnike, temelji na starosti v času zdravljenja in ga je treba ustrezno prilagoditi (glejte preglednico 1). Pri bolnikih, starih manj kot 3 leta, je priporočeni odmerek v skladu z odmerjanjem, ki ga uporabljajo v potekajoči klinični študiji 190-203, glejte poglavje 5.1.

Preglednica 1: Odmerek in količina zdravila Brineura

Starostne skupine	Skupni odmerek, apliciran vsak drugi teden (mg)	Količina raztopine zdravila Brineura (ml)
od rojstva do < 6 mesecev	100	3,3
od 6 mesecev do < 1 leto	150	5
od 1 leta do < 2 leti	200 (prvi 4 odmerki) 300 (poznejši odmerki)	6,7 (prvi 4 odmerki) 10 (poznejši odmerki)
2 leti in starejši	300	10

Način uporabe

intracerebroventrikularna uporaba

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Med pripravo in dajanjem morate striktno upoštevati pravila aseptične tehnike.

Zdravilo Brineura in raztopino za izpiranje je dovoljeno dajati le po intracerebroventrikularni poti. Vsaka viala zdravila Brineura in raztopine za izpiranje je samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Brineura se daje v cerebrospinalni likvor (CSL) z infundiranjem skozi kirurško vsajen zbiralnik in kateter (pripomoček za intracerebroventrikularni dostop). Pripomoček za intracerebroventrikularni dostop je treba vsaditi pred prvim infundiranjem. Vsajeni pripomoček za

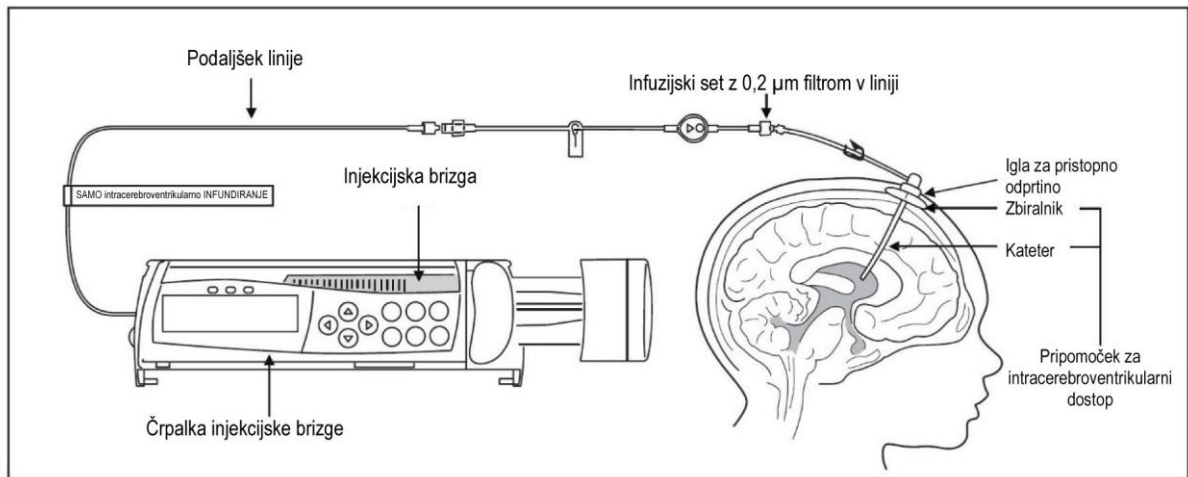
intracerebroventrikularni dostop mora biti ustrezen za dostopanje do možganskih prekatov za terapevtsko apliciranje.

Po infundiranju zdravila Brineura je treba uporabiti preračunano količino raztopine in izprati infuzijski pribor, vključno s pripomočkom za intracerebroventrikularni dostop, da se zdravilo Brineura aplicira v celoti in da se ohranja prehodnost pripomočka za intracerebroventrikularni dostop (glejte poglavje 6.6). Viale z zdravilom Brineura in raztopino za izpiranje je treba pred dajanjem odtajati. Hitrost infundiranja zdravila Brineura in raztopine za izpiranje je 2,5 ml/uro. Celotni čas infundiranja zdravila Brineura in potrebne raztopine za izpiranje je približno 2 do 4,5 ure, odvisno od uporabljenega odmerka in količine.

Intracerebroventrikularno infundiranje zdravila Brineura

Zdravilo Brineura aplicirajte **pred** raztopino za izpiranje.

1. Infuzijsko linijo označite kot "Samo za intracerebroventrikularno infundiranje".
2. Injekcijsko brizgo, ki vsebuje zdravilo Brineura, priključite na podaljšek linije, če ga uporabljate, sicer pa injekcijsko brizgo priključite na infuzijski set. Infuzijski set mora biti opremljen s filtrom velikosti 0,2 µm v liniji. Glejte sliko 1.
3. Napolnite komponente za infundiranje z zdravilom Brineura.
4. Na lasišču preverite, ali najdete znake puščanja ali okvare pripomočka za intracerebroventrikularni dostop in znake možnih okužb (oteklina, eritem lasišča, ekstrapazacija tekočine, izbočenost lasišča okoli pripomočka za intracerebroventrikularni dostop ali nad njim). Zdravila Brineura ne dajajte, če opazite znake in simptome akutnega puščanja iz pripomočka za intracerebroventrikularni dostop, odpoved pripomočka ali okužbe, povezane s pripomočkom (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
5. Lasišče pripravite za intracerebroventrikularno infundiranje z uporabo aseptične tehnike in v skladu s standardom nege, uveljavljenim v ustanovi.
6. Iglo za pristopno odprtino vstavite v pripomoček za intracerebroventrikularni dostop.
7. Povežite posebno prazno sterilno injekcijsko brizgo (naj ne bo večja kot 3 ml) z iglo za pristopno odprtino. Izvlecite 0,5 ml do 1 ml CSL, da preverite prehodnost pripomočka za intracerebroventrikularni dostop.
 - **CSL ne vračajte v pripomoček za intracerebroventrikularni dostop.** Vzorce CSL rutinsko pošiljajte v pregled za spremljanje okužb (glejte poglavje 4.4).
8. Infuzijski set priključite na iglo za pristopno odprtino (glejte sliko 1).
 - Komponente pritrdite v skladu s standardom nege, uveljavljenim v ustanovi.
9. Injekcijsko brizgo z zdravilom Brineura vstavite v črpalko za injekcijsko brizgo in črpalko programirajte tako, da bo dovajala s hitrostjo infundiranja 2,5 ml na uro.
 - Programirajte alarme črpalke na najbolj občutljivo nastavitvev omejitev za tlak, hitrost in količino. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo izdelovalca črpalke.
 - **Dajanje bolusa ali ročno dovajanje ni dovoljeno.**
10. Z infundiranjem zdravila Brineura začnite s hitrostjo 2,5 ml na uro.
11. Med infundiranjem redno preverjajte, ali kaže infuzijski sistem znake puščanja ali odpovedi dovajanja.
12. Ko je infundiranje zaključeno, se prepričajte, da je injekcijska brizga z zdravilom Brineura v črpalki za injekcijsko brizgo prazna. Prazno injekcijsko brizgo odklopite od črpalke in jo odstranite ter ločite od cevja. Prazno injekcijsko brizgo odstranite v skladu z lokalnimi zahtevami.



Slika 1: Nastavitev infuzijskega sistema

Intracerebroventrikularno infundiranje raztopine za izpiranje

Priloženo raztopino za izpiranje uporabite **po koncu** infundiranja zdravila Brineura.

1. Priključite injekcijsko brizgo, ki vsebuje preračunano količino raztopine za izpiranje, na komponente za infundiranje (glejte poglavje 6.6).
2. Injekcijsko brizgo z raztopino za izpiranje vstavite v črpalko za injekcijsko brizgo in črpalko programirajte tako, da bo dovajala s hitrostjo infundiranja 2,5 ml na uro.
 - Programirajte alarme črpalke na najbolj občutljivo nastavitev omejitev za tlak, hitrost in količino. Za podrobnosti glejte navodilo za uporabo izdelovalca črpalke.
 - **Dajanje bolusa ali ročno dovajanje ni dovoljeno.**
3. Z infundiranjem raztopine za izpiranje začnite s hitrostjo 2,5 ml na uro.
4. Med infundiranjem redno preverjajte, ali kažejo infuzijske komponente znake puščanja ali odpovedi dovajanja.
5. Ko je infundiranje zaključeno, se prepričajte, da je injekcijska brizga z raztopino za izpiranje v črpalki za injekcijsko brizgo prazna. Prazno injekcijsko brizgo odklopite od črpalke in jo odstranite ter ločite od infuzijske linije.
6. Odstranite iglo za pristopno odprtino. Z nežnim pritiskom povijte mesto v skladu s standardom nege, uveljavljenim v ustanovi.
7. Komponente za infundiranje, igle, neporabljeno raztopino in druge odpadne materiale odstranite v skladu z lokalnimi zahtevami.

Za navodila glede priprave zdravila Brineura in raztopine za izpiranje pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Življenje ogrožajoča anafilaktična reakcija na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, če ponovna uporaba ni uspešna (glejte poglavje 4.4).

Bolniki CLN2 z ventrikulo-peritonealnimi šanti.

Zdravila Brineura se ne sme dajati, dokler so prisotni znaki akutnega puščanja pripomočka za intracerebroventrikularni dostop, okvare pripomočka ali okužbe, povezane s pripomočkom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zapleti, povezani s pripomočkom

Za dajanje zdravila Brineura je treba uporabiti aseptično tehniko, da se zmanjša tveganje za okužbe. V kliničnih študijah so opazili primere okužb, povezanih s pripomočkom za intracerebroventrikularni dostop. V teh primerih so uporabili antibiotike, zamenjali pripomoček za intracerebroventrikularni dostop in nadaljevali zdravljenje z zdravilom Brineura.

Zdravstveni delavci morajo pred vsakim infundiranjem preveriti stanje kože na lasišču, da potrdijo nepoškodovanost pripomočka za intracerebroventrikularni dostop. Opraviti je treba pregled mesta infundiranja in prehodnosti, da se ugotovi puščanje in/ali nedelovanje pripomočka za intracerebroventrikularni dostop, preden se uvede infundiranje zdravila Brineura (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Morda se bo za potrditev nepoškodovanosti pripomočka treba posvetovati z nevrokirurgom. Zdravljenje z zdravilom Brineura je treba v primeru okvare pripomočka prekiniti in morda bo treba pripomoček za dostop pred naslednjim infundiranjem zamenjati.

V primeru zapletov, povezanih s pripomočkom za intracerebroventrikularni dostop, glejte izdelovalčev oznake za nadaljnja navodila.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, nagnjenih k zapletom zaradi intracerebroventrikularnega dajanja zdravil, vključno z bolniki z obstruktivnim hidrocefalusom.

Klinično in laboratorijsko spremljanje

Pred začetkom infundiranja, redno med infundiranjem in po infundiranju je treba v bolnišnici preverjati vitalne znake. Po koncu infuzije je treba klinično oceniti stanje bolnika; morda ga bo treba opazovati dlje časa, če je to klinično indicirano, zlasti pri bolnikih, starih manj kot 3 leta.

Spremljanje z elektrokardiogramom (EKG) med infundiranjem je treba izvajati pri bolnikih, pri katerih so v anamnezi bradikardija, motnje prevajanja ali strukturna bolezen srca, saj se lahko pri nekaterih bolnikih s CLN2 pojavijo motnje prevajanja ali bolezen srca. Pri bolnikih z normalnim srcem je treba redno ocenjevanje z EKG-jem z 12 kanali izvajati vsakih 6 mesecev.

Vzorci CSL je treba rutinsko pošiljati na testiranje za odkrivanje subkliničnih okužb pripomočka (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Bolnikov z napredovalo obliko bolezni ob začetku zdravljenja niso vključili v klinična preskušanja, klinični podatki pa niso na voljo pri otrocih, starih < 2 leti. Bolniki z napredovalo CLN2 in novorojenčki imajo morda zmanjšano integriteto krvno-možganske pregrade. Učinki možnega povečanja izpostavljenosti zdravilu na periferijo niso znani.

Anafilaksa

Za zdravilo Brineura med kliničnimi preskušnji niso poročali o anafilaksi, vendar pa tveganja anafilakse ni možno izključiti. Zdravstveni delavci morajo poznati možne simptome anafilakse, kot so: generalizirana koprivnica, pruritus ali pordevanje, otekle ustnice, jezik in/ali uvula, dispneja, bronhospazem, stridor, hipoksemija, hipotonija, sinkopa ali inkontinenca. Kot previdnostni ukrep mora biti pri dajanju zdravila Brineura na voljo ustrezna medicinska podpora. Če se pojavi anafilaksa, je pri ponovni uporabi zdravila potrebna previdnost.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 44 mg natrija na vialo zdravila Brineura in raztopine za izpiranje. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Cerliponaza alfa je rekombinantni humani protein in sistemska izpostavljenost je omejena zaradi intracerebroventrikularnega dajanja, zato interakcije med cerliponazo alfa in zdravili, ki jih presnavljajo encimi citokroma P450, niso verjetne.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Brineura pri nosečnicah ni. Študij o vplivu zdravila Brineura na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Ni znano, ali lahko zdravilo Brineura škoduje zarodku, če se uporabi pri nosečnici, in ali vpliva na sposobnost razmnoževanja. Zdravilo Brineura se lahko daje nosečnicam le, kadar je nujno potrebno.

Dojenje

Podatkov o prisotnosti cerliponaze alfa v materinem mleku pri ljudeh, učinkih cerliponaze alfa na dojenega otroka ali učinkih cerliponaze alfa na nastajanje mleka ni. Med zdravljenjem z zdravilom Brineura je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Študij plodnosti s cerliponazo alfa pri živalih ali ljudeh niso izvedli.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Študij o vplivu zdravila Brineura na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželene učinke, opisane v tem poglavju, so ocenili pri 24 bolnikih s CLN2, ki so prejeli vsaj en odmerek zdravila Brineura v kliničnih študijah, ki so trajale do 141 tednov. Najpogostejši (> 20 %) neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah z zdravilom Brineura, vključujejo pireksijo, zmanjšano vrednost beljakovin v CSL, nenormalnosti na EKG, bruhanje, okužbe zgornjih dihal in preobčutljivost. Noben od bolnikov ni prekinil zdravljenja zaradi neželenih učinkov.

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Opazeni neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti, skladno z opredelitvijo pogostnosti po MedDRA, kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki so navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Pogostnost neželenih učinkov pri zdravilu Brineura

MedDRA Organski sistem	MedDRA Prednostni izraz	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal konjunktivitis okužbe zaradi pripomočka ^a	zelo pogosti pogosti pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	zelo pogosti
Psihiatrične motnje	razdražljivost	zelo pogosti
Srčne bolezni	bradikardija	pogosti

MedDRA Organski sistem	MedDRA Prednostni izraz	Pogostnost
Bolezni živčevja	dogodki konvulzije ^b glavobol pleocitoza cerebrospinalnega likvorja sindrom padanja glave	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti pogosti
Bolezni prebavil	bruhanje bolečine v trebuhu mehurji na ustni sluznici mehurji na jeziku bolezni prebavil	zelo pogosti pogosti pogosti pogosti pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj urtikarija	pogosti pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija ^c občutek živčnosti bolečina	zelo pogosti pogosti pogosti
Preiskave	zvišana vrednost beljakovin v cerebrospinalnem likvorju nenormalnosti na EKG zmanjšana vrednost beljakovin v cerebrospinalnem likvorju	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti
Težave z zdravilom	Težave s pripomočkom: puščanje pripomočka zamašitev pripomočka ^d premik pripomočka ^e težave z iglo ^f	pogosti pogosti neznana zelo pogosti

^a *Propionibacterium acnes, staphylococcus epidermis*

^b Atonični epileptični napadi, klonične konvulzije, drop-atake, epilepsija, generalizirani tonično-klonični napadi, mioklonična epilepsija, napadi parcialnega izvora, epilepsija petit mal, epileptični napad, epileptični napadi v rafalih in status epilepticus

^c Pireksija vključuje kombinirana prednostna izraza "pireksija" in "zvišana telesna temperatura"

^d Zamašitev pretoka v katetru

^e V kliničnih preskušanjih ni bilo primerov premika pripomočka

^f Izpad infuzijske igle

Opis izbranih neželenih učinkov

Konvulzije

Konvulzije so pogosta manifestacija CLN2 in njihovo pojavljanje je pri tej populaciji pričakovano. Skupaj je 23 (96 %) oseb, ki so prejemale cerliponazo alfa, doživelo dogodek, ki je bil mapiran v standardizirano MedDRA poizvedbo za konvulzije (Convulsions Standardized MedDRA Query). Najpogostejši poročani dogodki konvulzij vključujejo epileptični napad, epilepsijo in generaliziran tonično-klonični napad. Skupno je bilo dogodkov konvulzije s časovnim razmerjem do apliciranja cerliponaze alfa 17 %, pri čemer so bili blagi do zmerni, stopnje 1 do 2 po resnosti. Na splošno je bilo 6 % vseh dogodkov konvulzije obravnavanih, kot da so povezani s cerliponazo alfa, pri čemer so segali od blagih do resnih, stopnje 1 do 4 po CTCAE. Konvulzije so izzvenele s standardnimi antikonvulzivnimi zdravljenji in niso povzročile prekinitve zdravljenja z zdravilom Brineura.

Preobčutljivost

O preobčutljivostnih reakcijah so poročali pri 14 od 24 bolnikov (58 %), zdravljenih z zdravilom Brineura. Hude (3. stopnje po Terminološko poenotenih kriterijih za neželene učinke (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events)) preobčutljivostne reakcije so se pojavile pri treh bolnikih, do prekinitve zdravljenja pa ni prišlo pri nobenem bolniku. Najpogostejše manifestacije so vključevale pireksijo z bruhanjem, pleocitozo ali razdražljivost, kar je neskladno s klasično preobčutljivostjo, pri kateri posreduje imunski sistem. Te neželene učinke so opazili med

infundiranjem ali v 24 urah po infundiranju zdravila Brineura, vendar pa niso motili zdravljenja. Simptomi so izzveneli sčasoma ali z dajanjem antipiretikov, antihistaminikov in/ali glukokortikosteroidov.

Imunogenost

Protitelesa proti zdravilu (ADA, anti-drug antibodies) so odkrili v serumu pri 79 % in v cerebrospinalnem likvorju (CSL) pri 21 % bolnikov, zdravljenih s cerliponazo alfa do 107 tednov. Za zdravilo specifičnih nevtralizirajočih protiteles (NAb, neutralizing antibodies), ki lahko zavrejo celični privzem cerliponaze alfa, pri katerem posredujejo receptorji, v CSL niso odkrili. Povezave med titri ADA v serumu ali CSL in incidenco ali resnostjo preobčutljivosti niso ugotovili. Bolnike, ki so imeli zmerne preobčutljivostne neželene učinke, so testirali za IgE, specifičen za zdravilo, in ugotovili, da so negativni. Korelacij med višjimi titri ADA in zmanjšanjem izmerjene učinkovitosti niso ugotovili. Vidnega učinka ADA v serumu ali CSL na farmakokinetiko v plazmi ali CSL ni bilo.

Pediatrična populacija

Iz potekajoče študije obstajajo izkušnje z dvema bolnikoma, starima 2 leti, zdravljenima z zdravilom Brineura 300 mg vsak drugi teden (glejte poglavje 5.1). Oba bolnika prejela 8 infuzij in splošni profil varnosti zdravila Brineura pri teh mlajših bolnikih se zdi skladen s profilom varnosti, ki so ga ugotovili pri starejših otrocih. Trenutno ni kliničnih izkušenj z zdravilom Brineura pri otrocih, mlajših od 2 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Informacij ni na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, encimi, oznaka ATC: A16AB17.

Mehanizem delovanja

Cerliponaza alfa je rekombinantna oblika humane tripeptidil-peptidaze-1 (rhTPP1). Cerliponaza alfa je proteolitični inaktivni proencim (cimogen), ki se aktivira v lizosomu. Ciljne celice cerliponazo alfa privzemajo in prenesejo do lizosomov s pomočjo receptorja CI-MPR (Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor) (znan tudi kot receptor M6P/IGF2). Profil glikozilacije cerliponaze alfa ima za posledico dosledni celični privzem in prispetje v lizosome za aktivacijo.

Aktivirani proteolitični encim (rhTPP1) cepi tripeptide na N-koncu ciljne beljakovine brez znane specifičnosti za substrat. Nezadostne ravni TPP1 povzročajo CLN2, kar ima za posledico nevrodegeneracijo, izgubo nevrološke funkcije in smrt v otroštvu.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila Brineura so ocenili v odprti klinični študiji z večanjem odmerka (190-201) in v potekajočem dolgotrajnem podaljšku študije (190-202) pri nezdravljenih bolnikih s CLN2 v primerjavi z bolniki s CLN2 z naravnim potekom iz baze podatkov (kontrolna skupina z naravnim potekom). V teh študijah so za ocenitev napredovanja bolezni uporabili združek motoričnih in govornih domen z lestvice klinične ocene, specifične za bolezen (glejte preglednico 3). Vsaka domena je zajemala ocene od 3 (večinoma normalno) do 0 (skrajno okvarjeno), pri čemer je bila najvišja možna skupna ocena 6, s pojemki enot, ki so predstavljali mejnik dogodkov pri izgubi predhodno pridobljene funkcije mobilnosti in govora.

Preglednica 3: Klinična ocenjevalna lestvica CLN2

Domena	Rezultat	Ocenjevanje
Motorika	3	Večinoma normalna hoja. Ni izrazite ataksije, ni patoloških padcev.
	2	Neodvisna hoja, kot jo opredeljuje sposobnost hoje 10 korakov brez podpore. Očitna nestabilnost in možni občasni padci.
	1	Za hojo potrebuje zunanjo pomoč ali se lahko le plaziti.
	0	Ne more več hoditi ali se plaziti.
Govor	3	Navidezno normalen govor. Razumljiv in povečini ustrezen starosti. Upad še ni opazen.
	2	Govor je postal razpoznavno nenormalen: nekatere razumljive besede, morda tvori kratke stavke za izražanje konceptov, zahtev ali potreb. Ta rezultat pomeni upad s prejšnje ravni sposobnosti (od individualne najvišje ocene, ki jo je otrok dosegel).
	1	Skoraj nerazumljivo. Nekaj razumljivih besed.
	0	Ni razumljivih besed ali oglašanj.

Skupaj so z zdravilom Brineura 300 mg vsak drugi teden zdravili 24 bolnikov, starih od 3 do 8 let. V študiji 190-201 je bilo 23 bolnikov zdravljenih 48 tednov (1 bolnik je po 1. tednu prekinil sodelovanje zaradi nezmožnosti nadaljevanja s študijskimi postopki). Povprečna izhodiščna ocena za CLN2 je bila 3,5 (standardna deviacija (SD) 1,20) z razponom od 1 do 6; proučevan ni bil noben bolnik z napredovalo obliko bolezni (vključitveni kriteriji: blago do zmerno napredovanje CLN2). Vseh 23 bolnikov je študijo 190-201 zaključilo in v podaljšku študije 190-202 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Brineura 300 mg vsak drugi teden do največ 124 tednov.

Izsledke iz študij 190-201 in 190-202 so primerjali s kontrolno skupino z naravnim potekom, ki je vključevala bolnike, ki so izpolnili vključitvene kriterije za študiji 190-201 in 190-202. Rezultati iz kontrolne skupine z naravnim potekom kažejo, da je CLN2 hitro napredujoča nevrodegenerativna bolezen z napovedljivim upadom motorične in govorne funkcije z ocenjeno povprečno stopnjo upada ocene za CLN2 2 točki na 48 tednov.

Učinek zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Brineura, so ocenili z lestvico za klinično oceno CLN2, rezultate pa so primerjali s predvidenim upadom 2 točk na 48 tednov v kontrolni skupini z naravnim potekom. V študiji 190-201 20 od 23 bolnikov (87 %), ki so prejeli zdravilo Brineura 48 tednov, ni imelo nepopravljenega upada za 2 točki kot pri nezdravljeni populaciji bolnikov ($p = 0,0002$, binomni test s predvidenim $p_0 = 0,50$). Skupaj 15 od 23 bolnikov (65 %) ni imelo skupnega upada ocene CLN2, neodvisno od izhodiščne ocene, pri 2 od teh 15 bolnikov pa se je ocena v obdobju zdravljenja zvišala za eno točko. Pet bolnikov je imelo upad za eno točko, pri 3 bolnikih pa je bil upad 2 točki.

V študiji 190-201 je bila povprečna stopnja upada pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Brineura 300 mg vsak drugi teden, 0,40 točke v 48 tednih. V primerjavi s pričakovano stopnjo upada na podlagi naravnega poteka so rezultati študije statistično značilni ($p < 0,0001$) (glejte preglednico 4). Opaženi učinek zdravljenja se obravnava kot klinično pomemben v luči naravnega poteka nezdravljene CLN2.

Preglednica 4: motorične-govorne spretnosti po klinični ocenjevalni lestvici CLN2 od 0 do 6 točk: stopnja upada v 48 tednih (populacija z namenom zdravljenja (ITT - intent to treat))

Stopnja upada (točke/48 tednov) ^a	Celokupno (n = 23)	vrednost p ^b
Povprečje (SD)	0,40 (0,809) ^c	< 0,0001
Mediana	0,00	
Min, maks	-0,88; 2,02	
Meje 95-% IZ	0,05; 0,75	

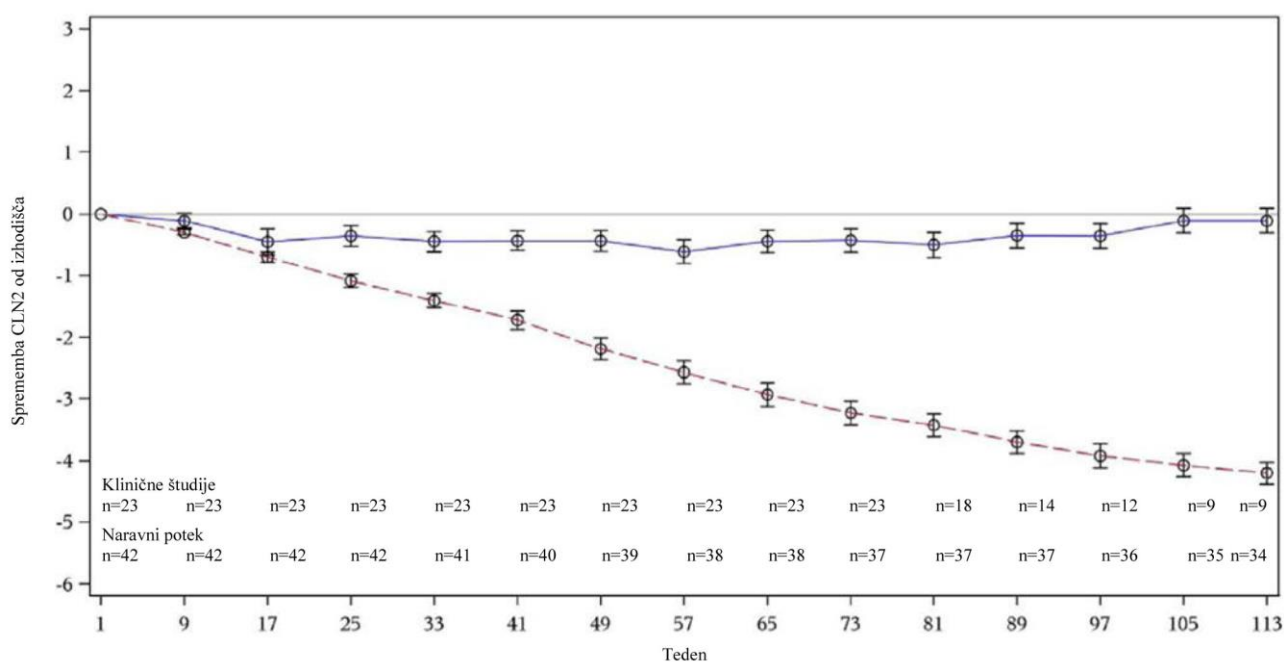
^a Stopnja upada bolnikov v 48 tednih: (izhodiščni rezultat CLN2 - zadnji rezultat CLN2) / (pretekel čas v enotah 48 tednov)

^b Vrednost p temelji na enovzorčnem T-testu, ki primerja stopnjo upada z vrednostjo 2.

^c Pozitivne ocene kažejo na klinični upad; negativne ocene kažejo na klinično izboljšanje.

V potekajoči študiji 190-202 (na 3. junij 2016) stopnja upada pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Brineura, v primerjavi s kontrolno skupino z naravnim potekom bolezni (N = 42 bolnikov) še naprej kaže trajnost učinka zdravljenja (glejte sliko 2).

Slika 2: Povprečna sprememba ocene CLN2 od izhodišča (kontrolna skupina z naravnim potekom v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zdravilom Brineura, 300 mg vsak drugi teden)



Navpične črte predstavljajo standardno napako povprečja
 Neprekinjena črta: klinični študiji 190-201 in 190-202
 Črtkana črta: kontrolna skupina z naravnim potekom 190-901

Rezultata za vid in epileptične napade ostaneta stabilna, ko ju združimo z rezultatom CLN2 (motorična in govorna domena). Meritve MRI volumetrije so pokazale znižano stopnjo izgube.

Pediatrična populacija

Pomembno je, da se zdravljenje uvede pri čim mlajših otrocih, čeprav bolniki, stari manj kot 3 leta, niso bili vključeni v osrednjo študijo.

Študija 190-203 je potekajoča odprta klinična študija, v kateri ocenjujejo varnost in učinkovitost pri bolnikih od rojstva do 18 leta starosti. Odmerjanje je temeljilo na analizi razlik v vrednosti možganske mase za otroke, stare manj kot 3 leta. Do sedaj se rezultati varnosti pri mlajših bolnikih zdijo skladni s profilom varnosti, ki so ga ugotovili pri starejših otrocih. Trenutno ni na voljo kliničnih izkušenj z zdravilom Brineura pri otrocih, starih manj kot 2 leti (glejte poglavje 4.8).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Brineura za eno ali več podskupin pediatrične populacije s CLN2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko cerliponaze alfa so ocenili pri bolnikih s CLN2, ki so prejeli intracerebroventrikularne infuzije 300 mg v trajanju približno 4,5 ur, enkrat vsak drugi teden.

Vsi farmakokinetični parametri so bili podobni po začetni infuziji na 1. dan in po infuzijah v 5. tednu in 13. tednu, kar kaže, da ni očitnega kopičenja ali od časa odvisne FK cerliponaze alfa v CSL ali plazmi, če se daje v odmerku 300 mg enkrat vsak drugi teden. Farmakokinetični parametri v CSL so bili ocenjeni pri 17 bolnikih in so povzeti spodaj v preglednici 5. Farmakokinetiko cerliponaze alfa v plazmi so ocenili pri 13 bolnikih in določili mediani t_{max} 12,0 ur (od začetka infuzije), povprečno C_{max} 1,39 µg/ml in povprečno AUC_{0-t} 24,1 µg-uro/ml. Ni bilo opaznega učinka ADA v serumu ali CSL na farmakokinetiko v plazmi ali CSL.

Preglednica 5: Farmakokinetične lastnosti po prvem intracerebroventrikularnem infundiranju (trajajočem približno 4 ure) 300 mg cerliponaze alfa v CSL

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

* t_{max} izražen kot čas od začetka ~4-urnega infundiranja in predstavljen kot mediana [min, maks], ki se je pojavil od prve časovne točke vzorčenja po infundiranju

Porazdelitev

Ocenjeni volumen distribucije cerliponaze alfa po intracerebroventrikularnem infundiranju 300 mg ($V_z = 435$ ml) presega običajni volumen CSL (100 ml), kar kaže na porazdelitev v tkiva zunaj CSL. Visoki razmerji CSL glede na plazmo pri C_{max} in AUC_{0-t} (približno 1000 oz. 400) kažeta, da ostane večina uporabljene cerliponaze alfa v CŽS. Ne pričakuje se, da bi intracerebroventrikularno dajanje cerliponaze alfa povzročilo terapevtske koncentracije v očesu zaradi omejenega dostopa iz CSL do zadevnih celic mrežnice in prisotnosti krvno-mrežnične pregrade.

Izločanje

Cerliponaza alfa je beljakovina, zato se pričakuje, da bo presnovno razgrajena s hidrolizo peptidov. Posledično ni za pričakovati, da bi okvarjeno delovanje jeter vplivalo na farmakokinetiko cerliponaze alfa.

Ekskrecija

Velja, da je izločanje cerliponaze alfa skozi ledvice manj pomembna pot izločanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Omejeni predklinični podatki o varnosti cerliponaze alfa so pridobljeni iz študij toksičnosti enega odmerka pri opicah in iz študij ponavljajočega odmerka v modelu klasične pozne infantilne nevronske ceroidne lipofuscinoze tipa 2 na psu jazbečarju. Model bolezni je bil primarno namenjen proučevanju farmakodinamičnih in farmakokinetičnih lastnosti cerliponaze alfa, pa tudi oceni toksičnosti učinkovine. Vendar pa rezultati teh študij na psu jazbečarju ne morejo z gotovostjo napovedati varnosti pri človeku, saj je bil režim infundiranja cerliponaze alfa drugačen in se je zelo razlikoval tudi v okviru iste študije zaradi težav z vsajenim katetrskim sistemom in izrazitih preobčutljivostnih reakcij. Poleg tega so raziskave vključevale zelo majhno število živali, pri katerih so večinoma testirali skupine z enim odmerkom brez ustreznih kontrol. Zato predklinični razvoj ne dopušča sklepanja glede klinične varnosti cerliponaze alfa. Preiskav genotoksičnosti, kancerogenosti ali vpliva na sposobnost razmnoževanja niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Zdravilo Brineura in raztopina za izpiranje

dvobazni natrijev fosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev klorid
kalijev klorid
magnezijev klorid heksahidrat
kalcijev klorid dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij o kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Odtaljeno zdravilo Brineura in raztopino za izpiranje je treba uporabiti takoj. Zdravilo je treba izvleči iz neodprtih vial šele tik pred uporabo. Če takojšnja uporaba ni možna, je treba neodprte vial zdravila Brineura in raztopine za izpiranje shraniti pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in uporabiti v 24 urah.

Kemična in fizikalna stabilnost za uporabo je bila dokazana za obdobje do 12 ur pri sobni temperaturi (19 °C do 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba odprte vial ali zdravilo v injekcijskih brizgah uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za shranjevanje zdravila med uporabo in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pokonci v zamrzovalniku (-25 °C do -15 °C).

Prevažajte in distribuirajte zamrznjeno (-85 °C do -15 °C).

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma), dvižna zaporka (polipropilen) in zgubana aluminijasta zaporka (aluminij). Zdravilo Brineura ima zeleno dvižno zaporko, raztopina za izpiranje pa ima rumeno dvižno zaporko.

Velikost pakiranja treh vial: dve 10-ml viali, od katerih vsaka vsebuje 150 mg cerliponaze alfa v 5 ml raztopine, in ena 10-ml viala, ki vsebuje 5 ml raztopine za izpiranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Brineura je treba dajati s komponentami za infundiranje, ki so dokazano kemijsko in fizično združljivi z dajanjem zdravila Brineura in raztopine za izpiranje. Za dovajanje zdravila Brineura je treba uporabiti pripomočke za intracerebroventrikularni dostop z oznako CE in spodaj našteje komponente za enkratno uporabo ali enakovredne.

Pripomočki za intracerebroventrikularni dostop, ki so dokazano združljivi z zdravilom Brineura in raztopino za izpiranje in so bili uporabljeni v kliničnih študijah z zdravilom Brineura, vključujejo zbiralnik Codman HOLTER RICKHAM in HOLTER SALMON-RICKHAM, ventrikularni kateter Codman in ventrikularni zbiralnik za CSL (s katetrom) družbe Medtronic.

Zdravilo Brineura je združljivo s komponentami za infundiranje za enkratno uporabo, narejenimi iz PVC, PVC (ne-DEHP) polietilena, polietersulfona (PES), polipropilena (PP) in PTFE. V kliničnih preskušanjih z zdravilom Brineura so bile uporabljene naslednje komponente za infundiranje za enkratno uporabo z oznako CE:

- injekcijska brizga: Braun in BD Luer-Lok
- podaljševalni set: linija Fresenius Injectomat®, podaljšek Alaris CC, podaljševalna cevka Vygon Lectro-Cath
- podaljševalni set z 0,2-mikronskim filtrom: Impromediform GmbH
- igla za pristopno odprtino: igle Deltec GRIPPER

Priprava na dajanje zdravila Brineura in raztopine za izpiranje

Za pravilno dajanje zdravila Brineura in raztopine za izpiranje so potrebne naslednje komponente (niso priložene zdravilu) (glejte sliko 1 v poglavju 4.2). Vse infuzijske komponente morajo biti sterilne. Zdravilo Brineura in raztopina za izpiranje sta dobavljena in shranjena zamrznjena (glejte poglavje 6.4).

- Črpalka za injekcijsko brizgo, ki jo je mogoče programirati in ima ustrezen razpon dovajanja, natančno hitrost dovajanja in alarm za nepravilno dovajanje ali zamašitev. Programiranje črpalke mora omogočiti dovajanje zdravila s stalno hitrostjo 2,5 ml/uro.
- Dve injekcijski brizgi za enkratno uporabo, združljivi z opremo črpalke. Priporoča se volumen injekcijske brizge od 10 do 20 ml.
- Dve hipodermični igli za brizgo za enkratno uporabo, (21 G, 25,4 mm).
- En infuzijski set za enkratno uporabo. Po potrebi se lahko doda podaljševalna linija. Priporoča se dolžina od 150 do 206 cm (ne več kot 400 cm) in notranji premer 0,1 cm.
- Potreben je 0,2 µm filter v liniji. Filter v liniji je lahko integriran v infuzijski set. Filter v liniji je treba namestiti čim bližje igli za pristopno odprtino.

- Igla za pristopno odprtino, ki ne izrezuje (non-coring port needle), velikosti 22 ali manjša, s priporočeno dolžino 16 mm. Za priporočila glede igle za pristopno odprtino glejte priporočila izdelovalca pripomočka za intracerebroventrikularni dostop.
- Ena prazna sterilna injekcijska brizga za enkratno uporabo (za odvzem CSL za preverjanje prehodnosti).

Odtajanje zdravila Brineura in raztopine za izpiranje

Viale zdravila Brineura in raztopine za izpiranje odtajajte pri sobni temperaturi približno 60 minut. Vial **ne** odtajajte in grejte na noben drug način. Vial **ne** stresajte. Med postopkom odtajanja se bo pojavila kondenzacija. Priporoča se, da se viale odtajajo zunaj škatle.

Zdravilo Brineura in raztopino za izpiranje je treba povsem odtajati in takoj porabiti (glejte poglavje 6.3).

Vial **ne** zamrzujte ponovno in ne zamrzujte injekcijskih brizg, ki vsebujejo zdravilo Brineura in raztopino za izpiranje.

Pregled vial z odtajanim zdravilom Brineura in raztopino za izpiranje

Viale preglejte in se prepričajte, da so povsem odtaljene. Zdravilo Brineura in raztopina za izpiranje morata biti bistra do nekoliko opalescentna in brezbarvna do bledorumen. Viale zdravila Brineura lahko občasno vsebujejo tanka prosojna vlakna ali motne delce. Ti delci so v cerliponazi alfa prisotni naravno. Ti delci se odstranijo s filtrom velikosti 0,2 µm v liniji brez zaznavnega učinka na čistost ali jakost zdravila Brineura.

Raztopina za izpiranje lahko vsebuje delce, ki se raztopijo, ko je viala do konca odtaljena.

Raztopine **ne** uporabljajte, če je neustrezne barve ali so v raztopini drugi tujki.

Izvlek zdravila Brineura

Eno neuporabljeno sterilno injekcijsko brizgo označite z napisom "Brineura" in natakните injekcijsko iglo. Z obeh vial zdravila Brineura odstranite zeleno dvižno zaporko. Z aseptično tehniko izvlecite količino raztopine zdravila Brineura za potreben odmerek (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2) v sterilno injekcijsko brizgo z napisom "Brineura". Zdravila Brineura ne redčite. Zdravila Brineura ne mešajte z drugimi zdravili. Injekcijsko iglo in prazne viale odstranite v skladu z lokalnimi zahtevami.

Izvlek raztopine za izpiranje

Določite količino potrebne raztopine za izpiranje, ki jo potrebujete, da zagotovite dovajanje celotne količine zdravila Brineura v možganske prekate. Volumen za izpiranje izračunajte tako, da seštejete volumen za polnjenje vseh infuzijskih komponent, vključno s pripomočkom za intracerebroventrikularni dostop.

Eno neuporabljeno sterilno injekcijsko brizgo označite z napisom "raztopina za izpiranje" in natakните injekcijsko iglo. Odstranite rumeno dvižno zaporko z viala z raztopino za izpiranje. Z aseptično tehniko izvlecite potrebno količino raztopine za izpiranje iz viala v novo sterilno injekcijsko brizgo z oznako "raztopina za izpiranje". Iglo in vialo s preostalo raztopino zavržite v skladu z lokalnimi zahtevami.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BioMarin International Limited

Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

EU/1/17/1192/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev biološke učinkovine

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC
GALLI DRIVE FACILITY,
46 GALLI DRIVE, NOVATO,
94949,
Združene države Amerike

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
IRSKA

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila BRINEURA na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva, vključno s komunikacijskimi mediji, načrti razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa. Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, v kateri je zdravilo BRINEURA na trgu, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo z zdravilom ravnali ali ga dajali, prejeli izobraževalni program (tj. smernice glede odmerjanja in dajanja), s katerim bi preprečili in/ali zmanjšali pomembno ugotovljeno tveganje težav s pripomočkom (okužba/zapora/premik), ki zajema naslednje informacije:

- shranjevanje zdravila BRINEURA;
- zapleti, povezani s pripomočkom (tj. okužbe, iztekanje iz pripomočka in/ali nedelovanje pripomočka; celovitost pripomočka mora potrditi nevrokirurg);
- način priprave zdravila BRINEURA in raztopine za izpiranje;
- podroben opis intracerebrovaskularne infuzije BRINEURA po korakih in dajanja raztopine za izpiranje (potem ko je infundiranje zdravila BRINEURA zaključeno);
- način spremljanja bolnikov, ki prejemajo zdravilo BRINEURA.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): študija 190-501. Da bi ocenili dolgoročno varnost cerliponaze alfa, vključno s pojavom resnih preobčutljivostnih reakcij in anafilakse, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate študije na podlagi ustreznega vira podatkov, izpeljanega iz registra bolnikov z nevronske ceroidno lipofuscinozo tipa 2 (CLN2).	letna poročila, ki bodo predložena kot del letne ponovne presoje
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): študija 190-203. Za nadaljnjo oceno učinkovitosti zdravljenja kot zakasnitev napredovanja CLN2 na klinični lestvici za ocenjevanje motorično-govornih spretnosti in nadaljnjo oceno varnosti in prenašanja cerliponaze alfa, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil rezultate študije 190-203, v katero bo vključenih vsaj 5 bolnikov, mlajših od 2 let.	Julij 2020

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Brineura 150 mg raztopina za infundiranje
cerliponaza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala zdravila Brineura vsebuje 150 mg cerliponaze alfa v 5 ml raztopine (30 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi v zdravilu Brineura in raztopini za izpiranje:
dvobazni natrijev fosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev klorid
kalijev klorid
magnezijev klorid heksahidrat
kalcijev klorid dihidrat
voda za injekcije

Glejte navodilo za uporabo za več informacij

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje
dve viali zdravila Brineura
ena viala raztopine za izpiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Odtalite pri sobni temperaturi in takoj uporabite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intracerebroventrikularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Odprte vialo ali zdravilo v injekcijskih brizgah uporabite takoj. Za shranjevanje med uporabo in pogoje pred uporabo je odgovoren uporabnik.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pokonci v zamrzovalniku ($-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Prevažajte in distribuirajte zamrznjeno ($-85\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$).

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1192/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

LOT:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Brineura 150 mg raztopina za infundiranje
cerliponaza alfa
intracerebroventrikularna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

150 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

Pred uporabo odtajajte.
Zdravilo Brineura aplicirajte pred raztopino za izpiranje.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

raztopina za izpiranje za zdravilo Brineura
intracerebroventrikularna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

6. DRUGI PODATKI

Pred uporabo odtajajte.
Raztopino za izpiranje aplicirajte po zdravilu Brineura.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Brineura 150 mg raztopina za infundiranje cerliponaza alfa

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite pri vas ali vašem otroku kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom.
- Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Brineura in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli zdravilo Brineura
3. Kako se daje zdravilo Brineura
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Brineura
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Brineura in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Brineura vsebuje učinkovino cerliponazo alfa, ki sodi v skupino zdravil, znanih kot encimsko nadomestno zdravljenje. Uporablja se za zdravljenje bolnikov z nevronske ceroidno lipofuscinozo tipa 2 (CLN2), ki je znana tudi kot pomanjkanje tripeptidil-peptidaze-1 (TPP1).

Ljudje s CLN2 nimajo encima, imenovanega TPP1, ali pa ga imajo premalo, kar povzroči tako imenovano lizosomsko kopičenje nerazgrajenih snovi. Pri ljudeh s CLN2 se te snovi kopičijo v nekaterih delih telesa, pretežno v možganih.

Kako deluje zdravilo Brineura

To zdravilo nadomesti manjkajoči encim, TPP1, kar zmanjša lizosomsko kopičenje nerazgrajenih snovi. To zdravilo deluje tako, da upočasni napredovanje bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli zdravilo Brineura

Zdravila Brineura ne smete prejeti:

- Če ste vi ali vaš otrok imeli življenje ogrožajočo alergijsko reakcijo na cerliponazo alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6) in se reakcija ob ponovni uporabi cerliponaze alfa ponovi.
- Če imate vi ali vaš otrok vsajen pripomoček za odvajanje odvečne tekočine iz možganov.
- Če imate vi ali vaš otrok trenutno znake okužbe pripomočka ali težav s pripomočkom. Vaš zdravnik se lahko odloči za nadaljevanje zdravljenja, ko se okužba pripomočka ali težave razrešijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vi ali vaš otrok prejmete zdravilo Brineura, se posvetujte z zdravnikom.

- Vi ali vaš otrok imate lahko težave z vsajenim pripomočkom, ki se uporablja med zdravljenjem z zdravilom Brineura (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki"), vključno z okužbo ali okvaro

pripomočka. Zdravljenje se lahko prekine, če je treba pripomoček zamenjati ali dokler okužba ne izzveni. Posvetujte se s svojim zdravnikom, če imate vprašanja glede pripomočka.

- Z zdravilom Brineura se lahko pojavijo življenje ogrožajoče alergijske reakcije. Vaš zdravnik bo vas ali vašega otroka spremljal glede pojava simptomov življenje ogrožajočih alergijskih reakcij, kot so koprivnica, srbenje ali pordevanje, otekle ustnice, jezik in/ali žrelo, zasoplost, hripavost, pomodrenje okoli konic prstov ali ustnic, slab mišični tonus, omedlevanje ali inkontinenca.
- Vaš zdravnik bo preveril vaš ali otrokov srčni utrip, krvni tlak, hitrost dihanja in temperaturo pred zdravljenjem, med njim in po njem. Zdravnik se lahko po potrebi odloči za dodatno spremljanje.
- Zdravnik bo vsakih 6 mesecev preveril morebitne nenormalne električne aktivnosti srca (EKG). Če imate vi ali vaš otrok težave s srcem v anamnezi, bosta vaš zdravnik ali medicinska sestra aktivnost srca spremljala med vsakim infundiranjem.
- Vaš zdravnik lahko vzorce možganskega likvorja pošlje v pregled glede znakov okužbe.
- Zdravila Brineura niso dajali bolnikom z napredovalo boleznijo ob začetku zdravljenja ali otrokom, mlajšim od 2 let. Zdravnik se bo z vami pogovoril, ali je zdravljenje z zdravilom Brineura za vas ali vašega otroka primerno.

Druga zdravila in zdravilo Brineura

Obvestite svojega zdravnika, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden zdravljenje s tem zdravilom.

Zdravila Brineura ne smete prejemati med nosečnostjo, razen kadar je nujno potrebno. Ni znano, ali se zdravilo Brineura izloča v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Brineura je treba prenehati z dojenjem. Ni znano, ali zdravilo Brineura vpliva na sposobnost razmnoževanja pri ljudeh.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali zdravilo Brineura vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Posvetujte se z zdravnikom.

Zdravilo Brineura vsebuje natrij:

Ena viala vsebuje 44 mg natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

3. Kako se daje zdravilo Brineura

Vi ali vaš otrok potrebujete operacijo za vsaditev pripomočka, po katerem se daje zdravilo Brineura. S pomočjo pripomočka zdravilo doseže določen del v možganih.

Zdravilo Brineura vam bo dal zdravnik, ki je usposobljen za intracerebroventrikularno dajanje zdravil (infuzija v likvor v možganih) v bolnišnici ali kliniki.

Zdravila Brineura niso dajali bolnikom, mlajšim od 2 let ali starejšim od 8 let (ob začetku kliničnega preskušanja). Pri bolnikih, starih 2 leti, je malo izkušenj z le nekaj bolniki.

Priporočeni odmerek zdravila Brineura temelji na vaši ali otrokovi starosti in se ga daje vsak drugi teden, kot sledi:

- od rojstva do < 6 mesecev: 100 mg
- od 6 mesecev do < 1 leto: 150 mg
- od 1 leta do < 2 leti: 200 mg (prvi 4 odmerki), 300 mg (vsi naslednji odmerki)
- ≥ 2 leti: 300 mg

Vaš zdravnik lahko ob neprenašanju infuzije, alergijski reakciji ali možnem povečanju tlaka v možganih prilagodi vaš ali otrokov odmerek ali čas dajanja zdravila.

Zdravilo se počasi črpa skozi vsajeni pripomoček. Po dajanju zdravila se s krajšo infuzijo raztopine za izpiranje zdravilo Brineura izpere iz opreme za infundiranje, tako da možgane doseže polni odmerek. Zdravilo in raztopina se dajeta v razponu od 2 ur do 4 ur in 30 minut, odvisno od vašega ali otrokovega odmerka. Vaš zdravnik lahko odmerek ali hitrost infundiranja zmanjša na podlagi vašega odziva med zdravljenjem.

Vaš zdravnik lahko vam ali vašemu otroku da zdravila, kot so antipiretiki za znižanje telesne temperature ali antihistaminiki za zdravljenje alergijskih reakcij, pred vsakim zdravljenjem z zdravilom Brineura za zmanjšanje neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem ali tik po njem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če imate kaj od naslednjega:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura
- bruhanje
- občutek razdražljivosti
- konvulzije (epileptični napadi)
- reakcije med dajanjem zdravila ali tik po tem, kot so koprivnica, srbenje ali pordevanje, otekle ustnice, jezik in/ali žrelo, zasoplost, hripavost, pomodrenje okoli konic prstov ali ustnic, slab mišični tonus, omedlevanje ali inkontinenca

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bakterijske okužbe zaradi pripomočka
- upočasnjeno bitje srca
- nepravilno delovanje pripomočka zaradi zamašitve, odkrite med pripravo na infundiranje

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- pripomoček se je premaknil in med pripravo na infundiranje ni deloval pravilno

To zdravilo lahko povzroči druge neželene učinke:

Zelo pogosti neželeni učinki:

- glavobol
- zvišanje ali znižanje ravni beljakovin v možganskem likvorju
- nenormalni rezultati električne aktivnosti srca (EKG)
- povečano število celic v spinalni tekočini, kar se odkrije z laboratorijskim spremljanjem
- okužba nosu ali žrela (prehlad)
- težave z iglo (infuzijska igla izpade iz vsajenega pripomočka)

Pogosti neželeni učinki:

- bolečina
- izpuščaji
- koprivnica
- omahovanje glave (tako da se brada spusti proti prsnemu košu)
- bolečina v trebuhu

- puščanje pripomočka
- mehurčki v ustih ali na jeziku
- otekline ali rdečina očesne veke in beločnice
- občutek živčnosti
- bolezní trebuha ali prebavil

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri vas ali vašem otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Brineura

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vialah in ovojnini poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pokonci v zamrzovalniku (-25 °C do -15 °C). Prevažajte in distribuirajte zamrznjeno (-85 °C do -15 °C). Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Odmrznjeno zdravilo Brineura in raztopino za izpiranje uporabite takoj. Zdravilo je dovoljeno izvleči iz neodprtih vial šele tik pred uporabo. Če vsebine ne morete uporabiti takoj, lahko neodprte vial zdravila Brineura ali raztopine za izpiranje shranite pri 2-8 °C, nato pa ju porabite v 24 urah.

Kemična in fizična stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za 12 ur pri sobni temperaturi (19-25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba odprte vial ali zdravilo v injekcijskih brizgah uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za shranjevanje zdravila med uporabo in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

Za shranjevanje zdravila Brineura je odgovoren vaš zdravnik ali farmacevt. Odgovorna sta tudi za pravilno odstranitev neuporabljenega zdravila Brineura.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Brineura

- Učinkovina je cerliponaza alfa. Ena viala zdravila Brineura vsebuje 150 mg cerliponaze alfa v 5 ml raztopine. En mililiter raztopine za infundiranje vsebuje 30 mg cerliponaze alfa.
- Druge sestavine zdravila Brineura in raztopine za izpiranje so: dvobazni natrijev fosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev klorid, kalijev klorid, magnezijev klorid heksahidrat, kalcijev klorid dihidrat in voda za injekcije (glejte poglavje 2 "Zdravilo Brineura vsebuje natrij").

Izgled zdravila Brineura in vsebina pakiranja

Zdravilo Brineura in raztopina za izpiranje sta raztopini za infundiranje. Raztopini sta bistri do rahlo opalescentni in brezbarvni do bledorumeni; raztopina zdravila Brineura lahko občasno vsebuje tanka prosojna vlakna ali motne delce.

Velikost pakiranja: 3 vial (dve viali zdravila Brineura in ena viala raztopine za izpiranje), od katerih vsaka vsebuje 5 ml raztopine

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Priloga IV

Sklepne ugotovitve o pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo dovoljenja za promet z zdravilom v izjemnih okoliščinah, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.