

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Brineura 150 mg инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон Brineura съдържа 150 mg церлипоназа алфа (cerliponase alfa)* в 5 ml разтвор.

Всеки ml от инфузионния разтвор съдържа 30 mg церлипоназа алфа.

*Произведена в клетки от бозайник (яйчник от китайски хамстер).

Помощно вещество с известно действие:

Всеки флакон съдържа 17,4 mg натрий в 5 ml разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър до леко опалесcentен, безцветен до бледожълт разтвор, който може понякога да съдържа и тънки полупрозрачни фибри или непрозрачни частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Brineura е показан за лечение на невронална цероидна липофусциноза тип 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2), позната още като дефицит на трипептидил пептидаза 1 (tripeptidyl peptidase 1, TPP1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Brineura трябва да се прилага само от обучен медицински специалист с познания за интрацеребровентрикуларното приложение и в лечебно заведение.

Дозировка

Препоръчителната доза е 300 mg церлипоназа алфа, приложена веднъж през седмица чрез интрацеребровентрикуларна инфузия.

При пациентите на възраст под 2 години се препоръчват по-ниски дози; вижте точката за педиатрична популация.

Препоръчва се премедикация с антихистамини, със или без антипиретици, 30 до 60 минути преди започване на инфузията.

Продължаването на дългосрочното лечение трябва да подлежи на редовна клинична оценка за преценка дали ползите превишават потенциалните рискове за отделните пациенти.

Корекции на дозата

Може да е необходимо обмисляне на корекции на дозата при пациентите, които може да не понасят инфузията. Дозата може да бъде понижена с 50% и/или скоростта на инфузията намалена до по-ниска.

Ако инфузията бъде прекъсната поради реакция на свръхчувствителност, тя трябва да бъде стартирана отново при приблизително една втора от първоначалната скорост на инфузията, при която е възникнала реакцията на свръхчувствителност.

Инфузията трябва да бъде прекъсната и/или скоростта намалена при пациентите, при които по преценка на лекуващия лекар е възможно да има повишаване на вътречерепното налягане по време на инфузията, за което са показателни симптоми като главоболие, гадене, повръщане или намалено ниво на съзнание. Тези предпазни мерки са особено важни при пациенти на възраст под 3 години.

Педиатрична популация

В клинични проучвания е започнато лечението с Brineura при деца на възраст от 1 до 9 години. Липсват клинични данни при деца под 1 година (вж. точка 5.1). Дозировката, предложена при деца под 2 години, е изчислена въз основа на масата на мозъка. Лечението трябва да е базирано на ползите и рисковете за отделния пациент по преценка на лекаря. Важно е лечението при пациентите да се започне възможно най-скоро.

Дозировката, избрана за пациента, е базирана на възрастта към момента на лечението и трябва да се коригира съответно (вж. таблица 1).

Таблица 1: Доза и обем на Brineura

Възрастови групи	Обща доза, приложена през седмица (mg)	Обем на разтвора Brineura (ml)
от раждането до < 6 месеца	100	3,3
от 6 месеца до < 1 година	150	5
от 1 година до < 2 години	200 (първите 4 дози) 300 (следващите дози)	6,7 (първите 4 дози) 10 (следващите дози)
2 години и повече	300	10

Начин на приложение

Интрацеребровентрикуларно приложение

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

По време на подготовката и приложението трябва стриктно да се спазва асептична техника.

Brineura и разтворът за промиване трябва да се прилагат само по интрацеребровентрикуларен път. Всеки флакон с Brineura и с разтвор за промиване е предназначен само за еднократна употреба.

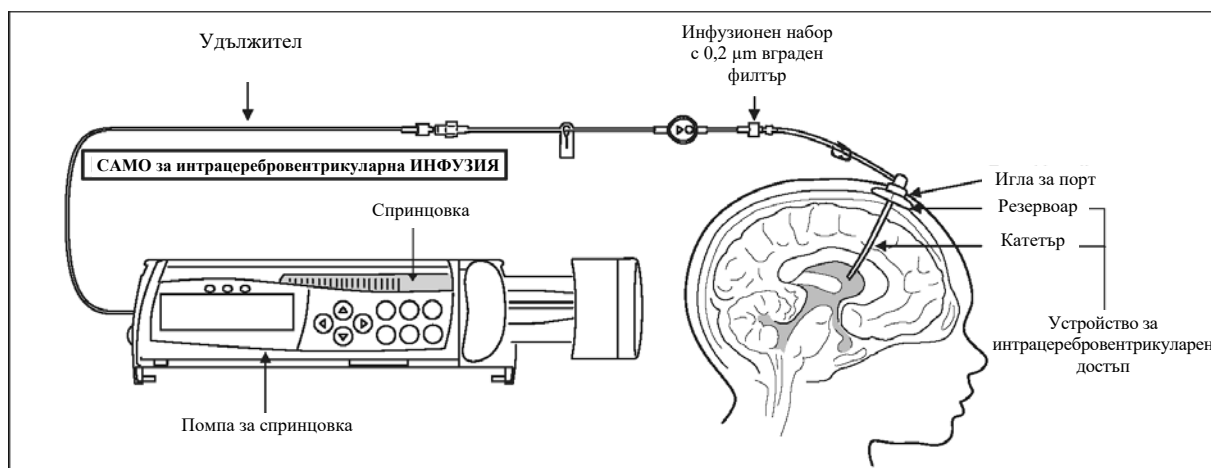
Brineura се прилага в цереброспинална течност (ЦСТ) чрез инфузия посредством хирургично имплантиран резервоар и катетър (устройство за интрацеребровентрикуларен достъп). Устройството за интрацеребровентрикуларен достъп трябва да бъде имплантирано преди първата инфузия. Имплантираното устройство за интрацеребровентрикуларен достъп трябва да е подходящо за достъп до мозъчните вентрикули за терапевтично приложение.

След инфузията с Brineura трябва да се използва изчислено количество разтвор за промиване с цел промиване на компонентите на системата за инфузия, включително устройството за интрацеребровентрикуларен достъп, за да се приложи напълно лекарственият продукт и да се поддържа проходимостта на устройството за интрацеребровентрикуларен достъп (вж. точка 6.6). Флаконите с Brineura и с разтвор за промиване трябва да се размразят преди приложение. Скоростта на инфузията за лекарствения продукт и разтвора за промиване е 2,5 ml/час. Цялото време на инфузията, включително лекарствения продукт и необходимия разтвор за промиване, е приблизително 2 до 4,5 часа, в зависимост от прилаганата доза и обем.

Интрацеребровентрикуларна инфузия на Brineura

Прилагайте Brineura **преди** разтвора за промиване.

1. Обозначете инфузионната система „само за интрацеребровентрикуларна инфузия“.
2. Свържете спринцовката, съдържаща Brineura, с удължителя, ако се използва такъв, или с инфузионния набор. Инфузионният набор трябва да е снабден с 0,2 µm вграден филтър. Вижте фигура 1.
3. Заредете компонентите на инфузионния набор с Brineura.
4. Огледайте скалпа за признаци на теч или неизправност на устройството за интрацеребровентрикуларен достъп и за възможни инфекции. Не прилагайте Brineura, ако има признаци и симптоми за остър теч от устройството за интрацеребровентрикуларен достъп, повреда на устройството или инфекция, свързана с устройството (вж. точки 4.3 и 4.4).
5. Подгответе скалпа за интрацеребровентрикуларна инфузия, като използвате асептична техника съгласно стандарта на грижи на лечебното заведение.
6. Въведете иглата за порт в устройството за интрацеребровентрикуларен достъп.
7. Свържете отделна празна стерилна спринцовка (не повече от 3 ml) с иглата за порт. Изтеглете от 0,5 ml до 1 ml ЦСТ, за да проверите проходимостта на устройството за интрацеребровентрикуларен достъп.
 - **Не връщайте ЦСТ в устройството за интрацеребровентрикуларен достъп.** Пробите от ЦСТ трябва редовно да се изпращат за мониториране за инфекции (вж. точка 4.4).
8. Свържете инфузионния набор с иглата за порт (вж. фигура 1).
 - Обезопасете компонентите съгласно стандарта на грижи на лечебното заведение.
9. Поставете спринцовката с Brineura в помпата за спринцовка и настройте помпата за вливане със скорост на инфузията 2,5 ml на час.
 - Използвайте най-чувствителните настройки за граници на налягане, скорост и обем за задействане на алармите на помпата. Вижте ръководството за употреба на производителя на помпата за спринцовка за подробности.
 - **Не прилагайте като болус или ръчно.**
10. Започнете инфузията на Brineura със скорост 2,5 ml на час.
11. Периодично проверявайте инфузионната система по време на инфузията за признаци на теч или неуспешно прилагане.
12. Проверете дали спринцовката „Brineura“ в помпата за спринцовка е празна след завършване на инфузията. Разкачете и отстранете празната спринцовка от помпата и разкачете тръбичките. Изхвърлете празната спринцовка в съответствие с местните изисквания.



Фигура 1: Схема на инфузионната система

Интрацеребровентрикуларна инфузия на разтвора за промиване

Приложете предоставения разтвор за промиване **след** завършване на инфузията на Brineura.

1. Свържете спринцовката с изчислени обем на разтвор за промиване към компонентите на инфузионната система (вж. точка 6.6).
2. Поставете спринцовката с разтвора за промиване в помпата за спринцовка и настройте помпата за вливане със скорост 2,5 ml на час.
 - Използвайте най-чувствителните настройки за граници на налягане, скорост и обем за задействане на алармите на помпата. Вижте ръководството за употреба на производителя на помпата за спринцовка за подробности.
 - **Не прилагайте като болус или ръчно.**
3. Започнете инфузията на разтвора за промиване със скорост 2,5 ml на час.
4. По време на инфузията периодично проверявайте компонентите на инфузионната система за признаци на теч или неуспешно прилагане.
5. Проверете дали спринцовката „разтвор за промиване“ в помпата за спринцовка е празна след завършване на инфузията. Разкачете и отстранете празната спринцовка от помпата и разкачете инфузионната система.
6. Отстранете иглата за порт. Приложете лек натиск и поставете превръзка на мястото на инфузията съгласно стандарта на грижи на лечебното заведение.
7. Изхвърлете компонентите на инфузионната система, иглите, неизползваните разтвори и другите отпадъчни материали в съответствие с местните изисквания.

За указания относно приготвянето на Brineura и разтвора за промиване преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Животозастрашаваща анафилактична реакция към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, ако повторното приложение е неуспешно (вж. точка 4.4).

Пациенти с CLN2 с вентрикулоперитонеални шънтове.

Brineura не трябва да се прилага, докато има признаци за теч от устройството за интрацеребровентрикуларен достъп, повреда на устройството или инфекция, свързана с устройството (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Усложнения, свързани с устройството

Vrineura трябва да се прилага с използване на асептична техника, за да се намали рискът от инфекция. При пациенти, лекувани с Vrineura, са наблюдавани инфекции, свързани с устройството за интрацеребровентрикуларен достъп, включително субклинични инфекции и менингит (вж. точка 4.8). Менингитът може да се прояви със следните симптоми: висока температура, главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене, повръщане и промяна в психичния статус. Проби от ЦСТ трябва редовно да се изпращат за изследване за откриване на субклинични инфекции, свързани с устройството. В клиничните проучвания са приложени антибиотици, устройството за интрацеребровентрикуларен достъп е подменено и лечението с Vrineura е продължено.

Преди всяка инфузия медицинските специалисти трябва да огледат скалпа за цялост на кожата, за да се гарантира, че устройството за интрацеребровентрикуларен достъп не е компрометирано. Обичайните признаци на теч от устройството и повреда на устройството включват подуване, еритем на скалпа, екстравазация на течност или подуване на скалпа около или над устройството за интрацеребровентрикуларен достъп. Тези признаци обаче могат да се появят и при инфекции, свързани с устройството.

Трябва да се извърши преглед на мястото на инфузията и проверка за проходимост, за да се открие теч и/или неизправност на устройството за интрацеребровентрикуларен достъп преди започване на инфузията на Vrineura (вж. точки 4.2 и 4.3). Признаците и симптомите на инфекции, свързани с устройството, може да не са явни, затова редовно трябва да се изпращат проби от ЦСТ за изследване, за да се открият субклинични инфекции, свързани с устройството. Може да е необходима консултация с неврохирург, за да се потвърди целостта на устройството. Лечението с Vrineura трябва да се прекрати в случаи на неизправност на устройството и може да е необходима подмяна на устройството за достъп преди следващите инфузии.

Материалът на резервоара на устройството за интрацеребровентрикуларен достъп се разгражда след дългосрочна употреба съгласно предварителните резултати от стационарни тестове и както е наблюдавано при клинични изпитвания след приблизително 4-годишна употреба. В два клинични случая устройствата за интрацеребровентрикуларен достъп не показват признаци на повреда по време на инфузия; след отстраняването им обаче е било налице разграждане на материала на устройството в съответствие с данните от стационарните тестове на устройства за интрацеребровентрикуларен достъп. Устройствата за интрацеребровентрикуларен достъп са били подменени и пациентите са продължили лечението си с Vrineura.

Необходимо е да се предвиди подмяна на устройството за интрацеребровентрикуларен достъп преди изтичането на 4-годишен период на редовно приложение на Vrineura, но винаги трябва да се гарантира, че устройството за интрацеребровентрикуларен достъп се използва в съответствие с указанията на съответния производител на медицински изделия.

В случай на усложнения, свързани с устройството за интрацеребровентрикуларен достъп, вижте информацията върху опаковката, предоставена от производителя, за допълнителни инструкции.

Трябва да се обръща особено внимание при пациентите със склонност към усложнения от интрацеребровентрикуларното приложение на лекарствени продукти, включително пациентите с обструктивна хидроцефалия.

Клиничен и лабораторен мониторинг

Жизнените показатели трябва да се мониторира преди започване на инфузията, периодично по време на инфузията и след инфузията в лечебно заведение. При завършването на инфузията състоянието на пациента трябва да се оцени клинично и може да е необходимо наблюдение за по-дълги периоди, ако е клинично показано, особено при пациентите на възраст под 3 години.

Мониториране с електрокардиограма (ЕКГ) по време на инфузия трябва да се извършва при пациентите с анамнеза за брадикардия, проводно нарушение или със структурно сърдечно заболяване, тъй като някои пациенти с CLN2 може да развият проводни нарушения или сърдечно заболяване. При пациентите с нормална сърдечна функция на всеки 6 месеца трябва да се извършват редовни оценки чрез ЕКГ с 12 отвеждания.

Проби от ЦСТ трябва редовно да се изпращат за изследване за откриване на субклинични инфекции, свързани с устройството (вж. точка 4.2).

Анафилактични реакции

Съобщени са анафилактични реакции при употребата на Brineura. Като предпазна мярка, когато се прилага Brineura, трябва да има готовност за адекватна медицинска помощ. Ако се появят анафилактични реакции, незабавно прекратете инфузията и започнете подходящо медицинско лечение. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на и след инфузията. При поява на анафилаксия трябва да се обръща особено внимание при повторното приложение.

Съдържание на натрий и калий

Този лекарствен продукт съдържа 17,4 mg натрий на флакон Brineura и разтвора за промиване, които са еквивалентни на 0,87 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Този лекарствен продукт съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа калий.

Педиатрична популация

Има ограничени данни при пациенти с напреднала прогресия на заболяването при започване на лечението и липсват клинични данни при деца, по-малки от 1 година. При новородени може да има намален интегритет на кръвно-мозъчната бариера. При деца, по-малки от 3 години, повишената експозиция на лекарствения продукт в периферията не е била свързана с ясна промяна в профила на безопасност (вж. точки 4.8, 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Церлипопаза алфа е рекомбинантен човешки протеин и системната експозиция е ограничена поради интрацеребровентрикуларното приложение, следователно няма вероятност от взаимодействие между церлипопаза алфа и лекарствени продукти, които се метаболизират чрез цитохром P450 изоензимите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на церлипоназа алфа при бременни жени. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с церлипоназа алфа. Не е известно дали церлипоназа алфа може да предизвика фетално увреждане, когато се прилага на бременни жени, или да повлияе репродуктивния капацитет. Brineura трябва да се прилага на бременни жени само при категорична необходимост.

Кърмене

Няма достатъчна информация за екскрецията на церлипоназа алфа/метаболитите в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с Brineura.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета с церлипоназа алфа при животни или хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на церлипоназа алфа върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са оценени при 38 пациенти с CLN2, който са получили поне една доза Brineura в клинични проучвания до 309 седмици или след пускане на пазара. Най-честите (> 20%) нежелани реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания с Brineura, включват пирексия, гърчове, понижено ниво на протеини в ЦСТ, ЕКГ отклонения, повръщане, проблеми с иглата, инфекции, свързани с устройството, и свръхчувствителност. При нито един от пациентите не се е наложило прекратяване на лечението поради нежелани събития.

Табличен списък на нежеланите реакции

Наблюдаваните нежелани реакции са представени по-долу по системо-органен клас и честота, дефинирана съгласно следната конвенция за честота на MedDRA: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Честота на нежеланите реакции при Brineura

Системо-органен клас по MedDRA	Предпочитан термин по MedDRA	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция, свързана с устройството ^a Менингит	Много чести С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност Анафилактична реакция	Много чести Чести
Психични нарушения	Раздразнителност	Много чести
Нарушения на нервната система	Поява на гърчове ^b Главоболие ЦСТ плеоцитоза	Много чести Много чести Много чести
Сърдечни нарушения	Брадикардия	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане Стомашно-чревно нарушение	Много чести Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Уртикария	Чести Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия ^b Чувство на нервност Дразнене на мястото на медицинското изделие	Много чести Чести Чести
Изследвания	Повишени протеини в ЦСТ ЕКГ отклонения Понижени протеини в ЦСТ	Много чести Много чести Много чести
Проблеми, свързани с продукта	Проблеми с устройството: Теч от устройството Проблем с иглата ^г Неизправност на устройството Запушване на устройството ^д Счупване на устройството Изместване на устройството ^е	Много чести Много чести Много чести Чести Чести С неизвестна честота

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*

^b Атонични припадъци, клоничен гърч, пристъпи на падане (*drop attacks*), епилепсия, генерализиран тонично-клоничен гърч, миоклонична епилепсия, парциални припадъци, епилептичен абсанс, припадък, клъстърни припадъци и епилептичен статус

^в „Пирексия“ включва комбинираните предпочитани термини „пирексия“ и „повишена телесна температура“

^г Изместване на инфузионната игла

^д Обструкция на катетъра

^е Изместване на устройството не се наблюдава в клинични проучвания

Описание на избрани нежелани реакции

Гърчове

Гърчовете са честа проява на CLN2 и се очаква да се проявят в тази популация. В клинични проучвания 31 от 38 (82%) пациенти, получили церлипоназа алфа, се наблюдава събитие, което се свързва със стандартизирана заявка по MedDRA „гърчове“. Най-често съобщаваните събития, свързани с гърчове, включват припадъци, епилепсия и генерализиран тонично-клоничен гърч. Като цяло 4% от всички събития, свързани с гърчове, се считат за свързани с церлипоназа алфа и варират от леки до тежки, степен 1 – 4 по СТСАЕ. Гърчовете са отзвучали със стандартни антиконвулсивни терапии и не са довели до прекратяване на лечението с Brineura.

Свърхчувствителност

Съобщени са реакции на свърхчувствителност при 19 от 38 пациенти (50%), лекувани с Brineura. Тежки (степен 3 по СТСАЕ) реакции на свърхчувствителност са били наблюдавани при 6 пациенти и при нито един от тях лечението не е било прекратено. Съобщени са реакции на свърхчувствителност при 5 от 8 (63%) пациенти < 3-годишна възраст в сравнение с 14 от 30 (47%) пациенти ≥ 3-годишна възраст. Най-честите прояви са включвали пирексия с повръщане, плеоцитоза или раздразнителност, които не съответстват на класическата, имунно-медирана свърхчувствителност. Тези нежелани реакции са били наблюдавани по време на или в рамките на 24 часа след завършване на инфузията с Brineura и не са повлияли лечението. Симптомите са отзвучали с течение на времето или при прилагане на антипиретици, антихистамини и/или глюкокортикостероиди.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсва информация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други лекарства, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, ензими, АТС код: A16AB17.

Механизъм на действие

Церлипоназа алфа е рекомбинантна форма на човешка трипептидил пептидаза-1 (rhTPP1). Церлипоназа алфа е протеолитичен неактивен проензим (зимоген), който се активира в лизозомите. Церлипоназа алфа се поема от таргетните клетки и се пренася до лизозомите чрез катион-независим маноза-6-фосфат рецептор (Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor, CI-MPR, познат още като рецептор M6P/IGF2). Профилът на гликозилиране на церлипоназа алфа води до постоянно клетъчно поемане и лизозомно таргетиране за активиране.

Активираният протеолитичен ензим (rhTPP1) разцепва трипептидите от N-терминалния край на таргетния протеин без известна субстратна специфичност. Неадекватните нива на TPP1 предизвикват CLN2, водеща до невродегенерация, загуба на неврологична функция и смърт в детска възраст.

Имуногенност

В серума и ЦСТ много често се откриват антилекарствени антитела (ADA). Не е наблюдавано доказателство за влиянието на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността. Данните обаче са ограничени.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Brineura са оценени в три открити клинични проучвания при общо 38 пациенти с CLN2 на възраст 1 до 9 години на изходно ниво в сравнение с нелекувани пациенти с CLN2 от база данни за естествена история на заболяването (контролна група с

естествена история на заболяването). При тези проучвания се използва сбор от моторния и езиковия домейн на специфична за заболяването оценъчна скала (вж. таблица 3) за оценка на прогресията на заболяването (наричан ML скор от скалата за клинична оценка на CLN2). Всеки домейн обхваща скор от 3 (като цяло нормални) до 0 (значително нарушени) за общ възможен скор от 6, като намаленията на единицата представляват важни събития в загубата на усвоени преди това функции на ходене и говор.

Таблица 3: Скор за моторна функция и език – Скала за клинична оценка на CLN2

Домейн	Скор	Оценка
Моторна функция	3	Като цяло нормална походка. Без изразена атаксия, без патологични падания.
	2	Самостоятелна походка, според дефинираното за възможност да се извървят 10 стъпки без подкрепа. Ще има видима нестабилност, както и периодични падания.
	1	Изисква се чужда помощ при ходене или има възможност само за пълзене.
	0	Вече не може да ходи или пълзи.
Език	3	Видимо нормален говор. Разбираем и като цяло отговарящ на възрастта. Все още не се наблюдава влошаване.
	2	Езикът е станал явно абнормен: някои разбираеми думи, може да използва кратки изречения за изразяване на концепции, молби или нужди. Скорът посочва влошаване спрямо предходното ниво на способност (според индивидуалния максимум, достигнат от детето).
	1	Едва разбираем. Малко разбираеми думи.
	0	Няма разбираеми думи или вокализация.

В основното проучване 190-201 общо 24 пациенти на възраст 3 до 9 години на изходното ниво са лекувани с Brineura 300 mg през седмица. От тях 23 пациенти са лекувани в продължение на 48 седмици (1 пациент е оттеглен след седмица 1 поради невъзможност за продължаване с процедурите по проучването). Средният изходен ML скор е 3,5 (стандартно отклонение (SD) 1,20) с диапазон от 1 до 6; не са проучвани пациенти с напреднала прогресия на заболяването (критерии за включване: лека до умерена прогресия на CLN2).

При общо 20 от 23 (87%) пациенти, получаващи Brineura в продължение на 48 седмици, няма необратимо влошаване с 2 точки в сравнение с очакваното влошаване с 2 точки на 48 седмица в нелекуваната популация пациенти ($p = 0,0002$, биномен тест с приемане на $p_0 = 0,50$). При общо 15 пациенти от 23 (65%) не се наблюдава общо намаление на ML скор, независимо от изходния скор, като при 2 от тези 15 пациенти има повишаване на скор с една точка по време на периода на лечение. При петима пациенти се наблюдава понижение с една точка, а при 3 пациенти – понижение с 2 точки.

Всичките 23 пациенти са завършили проучване 190-201 и са преминали в продължение на проучването, 190-202, при което са лекувани с Brineura 300 mg през седмица за обща продължителност от 288 седмици. Резултатите за ефикасност от проучвания 190-201 и 190-202 са били обединени и сравнени с контролната група с естествена история на заболяването, която е включвала пациенти, отговарящи на критериите за включване в проучвания 190-201 и 190-202. Медианата на времето до необратимо влошаване с 2 точки или ML скор 0 при пациенти, лекувани с Brineura (N=23), е 272 седмици в сравнение с 49 седмици при контролната група с естествена история на заболяването (N = 42) (коефициент на риск 0,14, 95% CI 0,06 до 0,33; $p < 0,0001$). Медианата на времето до ML скор 0, отбелязващ загуба на всякаква способност за придвижване и общуване, не е достигната при пациентите, лекувани с Brineura, в сравнение със 109 седмици при контролната група с естествена история на заболяването (коефициент на риск, 0,01; 95% CI, 0,00 до 0,08; $p < 0,0001$).

Експлораторен анализ за преживяемост показва, че средната възраст за настъпване на смърт за контролната група с естествена история на заболяването е 10,4 години; 95% CI, 9,5 до 12,5 години. Не е настъпила смърт при пациентите, лекувани с Brineura, по време на проучването, средната (мин., макс.) възраст при последната оценка е 10,3 (7,8; 13,1) години (N = 23).

Средната степен на влошаване при пациентите, лекувани с Brineura 300 mg през седмица, е 0,38 точки на 48 седмици. При сравнение с изчислената степен на влошаване на естествената история с 2,13 точки за 48 седмици, резултатите от проучването са статистически значими ($p < 0,0001$) (вж. таблица 4). Наблюдаваният лечебен ефект се счита за клинично значим с оглед на естествената история на нелекувана CLN2.

Таблица 4: 0 до 6 точкова моторно-езикова клинична оценъчна скала за CLN2: Степен на влошаване в продължение на 48 седмици (Intent to treat population (ITT) популация)

Степен на влошаване (точки/48 седмици) ^a	Участници в 190-201/202 Общо (n = 23)	Контролна група с естествена история на заболяването (n = 42)	p-стойност ^b
Средно (SD)	0,38 (0,499) ^b	2,13 (0,952) ^b	< 0,0001
Медиана	0,30	2,08	
Мин., макс.	0,00; 2,18	0,45; 4,27	
95% CI граници	0,16; 0,59	1,84; 2,43	

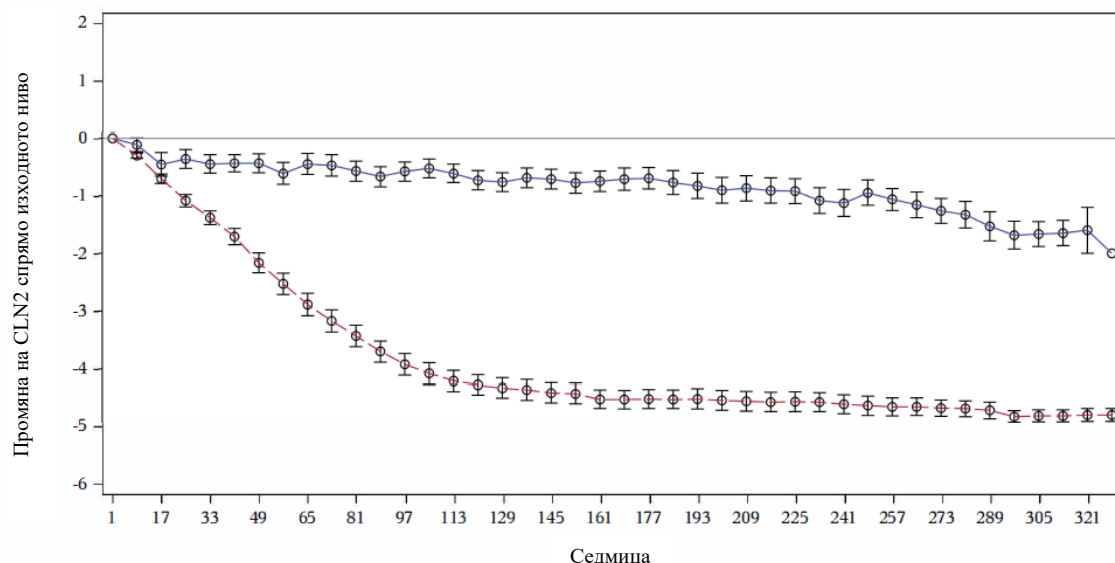
^a Степен на влошаване при пациентите за 48 седмици: (изходен скор за CLN2 – последен скор за CLN2)/(изминало време в единици от 48 седмици)

^b p-стойност, базирана на Т-тест с 1 извадка, сравняващ степента на влошаване до стойност 2

^в Положителните изчислени оценки посочват клинично влошаване; отрицателните изчислени оценки сочат клинично подобрение

Изчислената средна промяна от изходното ниво при пациентите, лекувани с Brineura, в сравнение с контролната група с естествена история на заболяването (N = 42 пациенти), показва затихване на прогресията на заболяването и трайност на ефекта от лечението до последната оценка (седмица 321) (вж. фигура 2).

Фигура 2: Средна промяна от изходно ниво в 0 – 6 точковия скор за моторна функция и език (контролна група с естествена история на заболяването спрямо лекуваните с Brineura пациенти, 300 mg през седмица)



190-201/202 N:	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	22	22	22	22	22	21	20	18	16	5	1
Естествена история N:	42	42	42	40	39	37	36	34	34	32	30	29	26	25	23	22	20	19	17	15	14	14

Вертикалните линии представят стандартната грешка за средната стойност

Плътна линия: клинични проучвания 190-201 и 190-202

Прекъсната линия: контролна група с естествена история на заболяването 190-901

ЯМР волуметричните измервания показват атенюирана степен на загуба.

В проучване 190-203 общо 14 пациенти с CLN2, на възраст от 1 до 6 години на изходно ниво (8 от 14 под 3-годишна възраст), са лекувани с Brineura до 142,6 седмици (1 пациент се е оттеглил, за да получи лечение извън клиничното проучване) и проследени за безопасност до 24 седмици. Средният (SD) ML скор на изходно ниво е 4,6 (1,69) с диапазон от 1 до 6.

Пациентите, лекувани с Brineura, са съпоставени с компаратори с естествена история на заболяването на базата на възраст, скор за моторна функция и език по скалата за CLN2 и сборен генотип. Средната ($\pm$ SD) степен на влошаване по ML скалата е 0,15 (0,243) точки за 48 седмици за съответстващите пациенти, лекувани с Brineura (N = 12) и 1,30 (0,857) точки за 48 седмици за съответстващите компаратори с естествена история на заболяването (N = 29). Има средна разлика от 1,15 точки (SE 0,174), 95% CI 0,80; 1,50 точки в степента на влошаване между групите; $p < 0,0001$).

Медианата на времето до необратимо влошаване с 2 точки или резултат 0 при пациенти, лекувани с Brineura, не е достигната при последната оценка (седмица 169) в сравнение със 103 седмици при компараторите с естествена история на заболяването (коефициент на риск 0,091; 95% CI, 0,021; 0,393; $p < 0,0001$). Медианата на времето до ML скор 0 не е достигната при пациентите, лекувани с Brineura, в сравнение със 163 седмици при компараторите с естествена история на заболяването (коефициент на риск, 0,00; 95% CI, 0,00; 0,00; $p = 0,0032$). Общо 10 от 12 (83%) лекувани пациенти са имали по-малко от 2 точки влошаване по ML скалата от изходното ниво до последната оценка. Осем пациенти (67%) не показват клинична прогресия по ML скалата, двама (17%) са загубили една точка и 2 (17%) са загубили 2 точки. Нито един лекуван пациент не е достигнал ML скор нула в сравнение с 10 от 29 (34%) от съответстващите компаратори с естествена история на заболяването.

При пациенти под 3-годишна възраст средната (SD) степен на влошаване по ML скалата е 0,04 (0,101) точки за 48 седмици за съответстващи лекувани пациенти (N = 8) в сравнение с 1,09 (0,562) точки за 48 седмици за съответстващите компаратори с естествена история на заболяването (N = 20) (разлика 1,05 точки; $p < 0,0001$). Седем от лекуваните пациенти на възраст под 3 години с ML скор 6 на изходно ниво остават с ML скор 6 в последната измерена времева точка, което представлява като цяло нормална походка и език. Трима от тези 7 пациенти са останали без други симптоми на CLN2 на 145 седмица, както е оценено по скалата за оценка на CLN2, образно изследване на мозъка и нежелани събития, докато всички съответстващи компаратори са станали симптоматични. В тази популация пациентите, лекувани с Brineura, показват забавяне на началото на заболяването.

Извънредни обстоятелства

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на церлипопаз алфа е оценена при пациентите с CLN2, получили интрацеребровентрикуларни инфузии на 300 mg в продължение на около 4,5 часа веднъж през седмица.

Всички фармакокинетични параметри са сходни след начална инфузия на ден 1 и след инфузии на седмица 5 и седмица 13, което посочва липса на явно кумулиране или времева зависимост на фармакокинетиката на церлипопаз алфа в ЦСТ или плазмата, когато се прилага при доза 300 mg веднъж през седмица. Фармакокинетичните параметри в ЦСТ са оценени при 17 пациенти и са обобщени в таблица 5 по-долу. Фармакокинетиката на церлипопаз алфа в плазмата е оценена при 13 пациенти и са определени медиана на T_{max} 12 часа (след започване на инфузията), средна C_{max} 1,39 $\mu\text{g/ml}$ и средна AUC_{0-t} от 24,1 $\mu\text{g-час/ml}$. Не се наблюдава явен ефект на ADA в серума или ЦСТ съответно върху фармакокинетиката в плазмата и ЦСТ.

Таблица 5: Фармакокинетични свойства след първата интрацеребровентрикуларна инфузия (с продължителност около 4 часа) на 300 mg церлипопаз алфа в ЦСТ

Параметър	ЦСТ (N = 17) Средно (SD)
T_{max}^* , час	4,50 [4,25, 5,75]
C_{max} , $\mu\text{g/ml}$	1 490 (942)
AUC_{0-t} , $\mu\text{g-час/ml}$	9 510 (4 130)
V_z , ml	435 (412)
CL, ml/час	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, час	7,35 (2,90)

* T_{max} изразено като време от началото на ~4-часова инфузия и представено като медиана [мин., макс.], наблюдавано в първата времева точка на вземане на проба след инфузията

Разпределение

Изчисленият обем на разпределение на церлипопаз алфа след интрацеребровентрикуларна инфузия на 300 mg ($V_z = 435 \text{ ml}$) превишава типичния ЦСТ обем (100 ml), което предполага разпределение в тъкани извън ЦСТ. Големите съотношения ЦСТ/плазма за C_{max} и AUC_{0-t} (съответно около 1 000 и 400) предполагат, че по-голямата част от приложената церлипопаз алфа остава локализирана в централната нервна система. Интрацеребровентрикуларното

приложение на церлипоназа алфа не се очаква да доведе до терапевтични концентрации в окото, поради ограничения достъп от ЦСТ до засегнатите клетки в ретината и наличието на кръвно-ретинна бариера.

Елиминиране

Церлипоназа алфа е протеин и се очаква да се разгражда метаболитно чрез пептидна хидролиза. Поради това не се очаква нарушената чернодробна функция да повлияе фармакокинетиката на церлипоназа алфа.

Бъбречното елиминиране на церлипоназа алфа се счита за второстепенен път за клирънс.

Педиатрична популация от 0 до 3 години

При педиатрични пациенти със CLN2 на възраст от 1 до < 2 години (n = 2) и 2 до < 3 години (n = 6) церлипоназа алфа е прилагана съгласно препоръчаната педиатрична схема на прилагане за период до 144 седмици. Експозицията на ЦСТ е била в диапазона, характеризирани като безопасен и ефективен в основното проучване. Плазмената експозиция при по-малките пациенти е била по-висока от диапазона, характеризирани в основното проучване, но по-голямата плазмена експозиция не е била свързана с ясни промени в профила на безопасност. Няма фармакокинетични данни при пациенти на възраст под 1 година.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ограничените предклинични данни за безопасност на церлипоназа алфа са генерирани от проучвания за токсичност с единични дози при маймуни и проучвания с многократно прилагане при модел на кучета от порода дакел на класическа късна инфантилна невронална цероидна липофусциноза тип 2. Този модел на заболяване главно служи за изследване на фармакодинамичните и фармакокинетичните свойства на церлипоназа алфа, но е насочен и към оценка на токсичността на веществото. Резултатите от тези проучвания при дакели обаче не могат надеждно да прогнозират безопасността при хора, тъй като схемата на прилагане на инфузиите на церлипоназа алфа е различна и силно вариабилна дори в рамките на същото проучване, поради затруднения с имплантираната катетърна система и значимите реакции на свръхчувствителност. Освен това тези проучвания включват много малък брой животни, изследвани са главно групи с еднократни дози и липсват подходящи контроли. Поради това неклиничното разработване е неубедително по отношение на клиничната безопасност на церлипоназа алфа. Не са провеждани проучвания за генотоксичност, карциногенност и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Brineura инфузионен разтвор и разтвор за промиване

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Натриев хлорид
Калиев хлорид
Магнезиев хлорид хексахидрат
Калциев хлорид дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

Размразеният Brineura и разтвор за промиване трябва да се използват незабавно. Лекарственият продукт трябва да се изтегля от неотворените флакони само непосредствено преди употреба. Ако незабавната употреба е невъзможна, неотворените флакони с Brineura или с разтвор за промиване трябва да се съхраняват в хладилник (2 °C – 8 °C) и да се използват в рамките на 24 часа.

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 12 часа при стайна температура (19 °C – 25 °C). От микробиологична гледна точка отворените флакони или лекарственият продукт в спринцовките трябва да се използва веднага. Ако не се използват незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в изправено положение във фризер (-25°C до -15°C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Транспортиране на флакони

Да се транспортират и разпространяват замразени (-85 °C до -15 °C).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Brineura инфузионен разтвор и разтвор за промиване

Флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума) с флуорополимерно покритие, отчупваща се капачка (полипропилен) и обкатка (алуминий). Brineura е със зелена отчупваща се капачка, а разтворът за промиване с жълта отчупваща се капачка.

Вид опаковка:

Всяка опаковка съдържа два флакона, всеки съдържащ 150 mg церлипоназа алфа в 5 ml инфузионен разтвор и един флакон, съдържащ 5 ml разтвор за промиване.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Brineura трябва да се прилага с инфузионна система, за чийто компоненти е доказано, че са химично и физично съвместими с прилагането на Brineura и разтвора за промиване. За прилагането на Brineura трябва да се използват устройства за интрацеребровентрикуларен достъп с CE маркировка, както и компонентите за еднократна употреба, изброени по-долу, или еквивалентни.

Brineura е съвместим с устройства за интрацеребровентрикуларен достъп, изработени от силиконов купол с основа от неръждаема стомана или полипропилен, който е прикрепен към силиконов катетър.

Brineura е съвместим с компонентите на инфузионни системи за еднократна употреба, изработени от PVC, PVC (не-DEHP) полиетилен, полиетерсулфон (PES), полипропилен (PP) и PTFE.

Подготовка за прилагане на Brineura и разтвора за промиване

За правилното приложение на Brineura и разтвора за промиване са необходими следните компоненти (които не са предоставени) (вж. фигура 1 в точка 4.2). Всички компоненти на инфузионните системи трябва да са стерилни. Brineura и разтворът за промиване се доставят и съхраняват замразени (вж. точка 6.4).

- Помпата за спринцовка с възможност за настройване, с подходящ диапазон за доставяне на дозата, точност на скоростта на вливане и аларми за неправилно доставяне или запушване. Помпата трябва да може да се настройва да доставя лекарствения продукт с постоянна скорост от 2,5 ml/час.
- Две спринцовки за еднократна употреба, съвместими с помпата. Препоръчва се обем на спринцовката от 10 до 20 ml.
- Две хиподермални игли за спринцовка за еднократна употреба (21G, 25,4 mm).
- Един инфузионен набор за еднократна употреба. Може да бъде добавен удължител, ако е необходимо. Препоръчва се дължина от 150 cm до 206 cm (без да превишава 400 cm) и вътрешен диаметър 0,1 cm.
- Необходим е вграден филтър 0,2 μ m. Вграденият филтър може да е интегрална част от инфузионния набор. Вграденият филтър трябва да бъде поставен колкото е практически възможно по-близо до иглата за порт.
- Недълбаеща игла за порт 22G или по-малка и предложена дължина 16 mm. Вижте препоръките на производителя на устройството за интрацеребровентрикуларен достъп за иглата за порт.
- Една празна стерилна спринцовка за еднократна употреба (за вземане на ЦСТ за проверка на проходимостта).

Размразяване на Brineura и разтвора за промиване

Размразете флаконите с Brineura и разтвор за промиване при стайна температура за приблизително 60 минути. **Не** размразявайте или затопляйте флаконите по никакъв друг начин. **Не** разклащайте флаконите. През периода на размразяване ще се получи кондензация. Препоръчва се размразяване на флаконите извън външната опаковка.

Brineura и разтворът за промиване трябва да са напълно размразени и да се използват незабавно (вж. точка 6.3).

Не замразявайте отново флаконите или спринцовките, съдържащи Brineura или разтвор за промиване.

Проверка на размразените флакони с Brineura и разтвор за промиване

Огледайте флаконите, за да се уверите, че са напълно размразени. Разтворът Brineura трябва да е бистър до леко опалесцентен и безцветен до бледожълт. Флаконите с Brineura може понякога да съдържат тънки полупрозрачни фибри или непрозрачни частици. Тези естествено появяващи се частици са церлипоказа алфа. Тези частици се отстраняват чрез вградения филтър 0,2 μ m, без да оказват откриваем ефект върху чистотата или концентрацията на Brineura.

Разтворът за промиване може да съдържа частици, които се разтварят, когато флаконът е напълно размразен. Разтворът за промиване трябва да е бистър и безцветен.

Да не се използва, ако разтворите са с променен цвят или се наблюдават други чужди частици в разтворите.

Изтегляне на Brineura

Обозначете една неизползвана стерилна спринцовка с „Brineura“ и прикрепете инжекционна игла. Отстранете зеленото отчупващо се капаче от двата флакона с Brineura. Като използвате асептична техника, изтеглете съответния обем разтвор Brineura според необходимата доза (вж. таблица 1 в точка 4.2) в стерилната спринцовка, обозначена с „Brineura“. Не разреждайте Brineura. Не смесвайте Brineura с друг лекарствен продукт. Изхвърлете иглата и празните флакони съгласно местните изисквания.

Изтегляне на разтвора за промиване

Определете обема на разтвора за промиване, който е необходим за гарантиране на пълното доставяне на Brineura в мозъчните вентрикули. Изчислете обема за промиване, като добавите обема за зареждане на всички компоненти на инфузионната система, включително устройството за интрацеребровентрикуларен достъп.

Обозначете една неизползвана стерилна спринцовка с „разтвор за промиване“ и поставете инжекционна игла. Отстранете жълтото отчупващо се капаче от флакона с разтвор за промиване. Като използвате асептична техника, изтеглете подходящото количество разтвор за промиване от флакона в нова стерилна спринцовка, обозначена с „разтвор за промиване“. Изхвърлете иглата и флакона с останалия разтвор съгласно местните изисквания.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1192/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30 май 2017 г.

Дата на последно подновяване: 28 март 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive, Novato
94949
Съединени щати

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на Brineura във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПУР) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали с компетентните национални органи (КНО), включително комуникационните средства, методите на разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПУР трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Brineura се предлага на пазара, на всички медицински специалисти, които се очаква да работят с/прилагат този продукт, е предоставена обучителна програма (т.е. ръководство за дозиране и приложение), с цел предотвратяване и/или свеждане до минимум на важния идентифициран риск от проблеми с устройството (инфекция/блокиране/изместване), съдържаща информация за следното:

- как да се съхранява Brineura;
- усложнения, свързани с устройството (т.е. инфекции, теч от устройството и/или неизправност; целостта на устройството трябва да бъде потвърдена от неврохирург);
- как да се приготвят Brineura и разтворът за промиване;
- подробно описание на интрацеребровентрикуларната инфузия на Brineura и прилагането на разтвора за промиване (след завършването на инфузията на Brineura)
- как да се мониторира пациентите, получаващи Brineura.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПУР трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): проучване 190-504. За да се оцени дългосрочната безопасност на церлипопаз алфа, включително появата на тежки реакции на свръхчувствителност и <u>анафилактични реакции</u> , ПУР трябва да подаде резултатите от проучване, базирано на адекватен източник на данни, получени от регистър на пациенти с невронална цероидна липофусциноза тип 2 (CLN2).	Годишните доклади трябва да се подават като част от годишната преоценка

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Brineura 150 mg инфузионен разтвор
церлипоназа алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон Brineura съдържа 150 mg церлипоназа алфа в 5 ml разтвор (30 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества в Brineura и разтвора за промиване:
динатриев хидрогенфосфат хептахидрат;
натриев дихидрогенфосфат монохидрат;
натриев хлорид;
калиев хлорид;
магнезиев хлорид хексахидрат;
калциев хлорид дихидрат;
вода за инжекции.

Вижте листовката за допълнителна информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

150 mg/5 ml

Два флакона от по 5 ml с Brineura инфузионен разтвор

Един флакон от 5 ml с разтвор за промиване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба

Размразете при стайна температура и използвайте незабавно.

Преди употреба прочетете листовката.

Интрацеребровентрикуларно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Отворените флакони или продуктът в спринцовки трябва да се използват незабавно. Периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в изправено положение във фризер (-25 °C до -15 °C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да се транспортира и разпространява замразен (-85°C до -15°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1192/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН (Brineura инфузионен разтвор)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Brineura 150 mg инфузионен разтвор
церлипоназа алфа
Интрацеребровентрикуларно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

150 mg/5 ml

6. ДРУГО

Размразете преди употреба.
Прилагайте Brineura преди разтвора за промиване.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН (разтвор за промиване)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтвор за промиване за Brineura
Интрацеребровентрикуларно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

Размразете преди употреба.
Прилагайте разтвор за промиване след Brineura.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Brineura 150 mg инфузионен разтвор церлипоназа алфа (cerliponase alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди на Вас или Вашето дете да бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Brineura и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да получите Brineura
3. Как се прилага Brineura
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Brineura
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Brineura и за какво се използва

Brineura съдържа активното вещество церлипоназа алфа, което принадлежи към група лекарства, използвани за ензим-заместителна терапия. То се използва за лечение на пациенти с невронална цероидна липофусциноза тип 2, позната още като дефицит на трипептидил пептидаза 1.

Хората с невронална цероидна липофусциноза тип 2 нямат никакво количество от ензим, наречен трипептидил пептидаза 1, или имат твърде малко от него и това предизвиква събиране на вещества, наречено лизозомно натрупване. При хората с невронална цероидна липофусциноза тип 2 тези вещества се натрупват в определени части на тялото, главно в мозъка.

Как действа Brineura

Това лекарство замества липсващия ензим, трипептидил пептидаза 1, което намалява до минимум лизозомното натрупване. Това лекарство действа за забавяне на развитието на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да получите Brineura

Не трябва да получавате Brineura

- ако Вие или Вашето дете сте имали животозастрашаващи алергични реакции към церлипоназа алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6), и реакциите продължават да се появяват, когато церлипоназа алфа се приложи отново.
- ако Вие или Вашето дете имате устройство, имплантирано за източване на излишна течност от мозъка.

- ако Вие или Вашето дете понастоящем имате признаци на инфекция, свързана с устройството, или проблеми с устройството. Вашият лекар може да реши да продължи лечението, след като инфекцията или проблемите, свързани с устройството, бъдат разрешени.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди Вие или Вашето дете да получите Brineura.

- Вие или Вашето дете може да имате проблеми с имплантираното устройство, което се използва по време на лечение с Brineura (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“), включително инфекция или повреда на устройството. Признаците, че Вие или Вашето дете може да имате инфекция, включват висока температура, главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене, повръщане и промяна в психичния статус. Признаците на проблем с устройството включват подуване, зачервяване на скалпа, изтичане на течност от устройството или подуване на скалпа. Лечението може да бъде прекъснато, ако устройството трябва да се подмени, или до отзвучаване на инфекцията. В рамките на 4 години употреба може да се наложи подмяна на устройството, като това ще бъде определено от Вашия лекар. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси за Вашето устройство.
- Възможни са животозастрашаващи алергични реакции (анафилактични реакции) с лекарството. Вашият лекар ще наблюдава Вас или Вашето дете за симптоми на животозастрашаващи алергични реакции, като копривна треска, сърбеж или зачервяване, подуване на устните, езика и/или гърлото, втрисане, ускорен сърдечен ритъм, задух, дрезгавост, посиняване по върховете на пръстите или устните, понижен мускулен тонус, припадък, диария или инконтиненция. Потърсете незабавна медицинска помощ при появата на тези симптоми.
- Вашият лекар ще провери сърдечната честота, кръвното налягане, дихателната честота и температурата на Вас или Вашето дете преди, по време на и след лечението. Лекарят може да реши, че е необходимо допълнително наблюдение.
- Вашият лекар ще проверява за необичайна електрическа активност на сърцето (ЕКГ) на всеки 6 месеца. Ако Вие или Вашето дете имате анамнеза за сърдечни проблеми, Вашият лекар или медицинска сестра ще наблюдават електрическа активност на сърцето по време на всяко вливане.
- Вашият лекар ще изпраща проби от гръбначномозъчна течност за проверка за признаци на инфекция.
- Това лекарство не е прилагано на пациенти с напреднало заболяване към момента на започване на лечението или при деца на възраст под 1 година. Вашият лекар ще обсъди дали лечението с Brineura е подходящо за Вас или Вашето дете.

Други лекарства и Brineura

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди лечение с това лекарство.

Не трябва да получавате това лекарство по време на бременност, освен при категорична необходимост. Не е известно дали това лекарство може да навреди на Вашето неродено бебе.

Не трябва да получавате това лекарство, ако кърмите. Не е известно дали това лекарство се екскретира в кърмата.

Не е известно дали това лекарство оказва влияние върху фертилитета при хора.

Шофиране и работа с машини

Не е известно дали това лекарство ще повлияе способността за шофиране или работа с машини. Моля, посъветвайте се с Вашия лекар.

Brineura съдържа натрий и калий

Това лекарство съдържа 17,4 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 0,87% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа калий.

3. Как се прилага Brineura

На Вас или Вашето дете ще трябва да бъде направена операция за имплантиране на устройството за прилагане на това лекарство. Устройството помага лекарството да достигне до определена част на мозъка.

Това лекарство ще се прилага от лекар с опит в интрацеребровентрикуларното приложение на лекарства (инфузия в течността в мозъка), в болница или клиника.

Това лекарство не е прилагано при деца на възраст под 1 година или над 9 години (към началото на клиничното проучване).

Препоръчителната доза от това лекарство е базирана на Вашата възраст или тази на Вашето дете и се прилага веднъж през седмица, както следва:

- от раждането до < 6 месеца: 100 mg
- от 6 месеца до < 1 година: 150 mg
- от 1 година до < 2 години: 200 mg (първите 4 дози), 300 mg (всички други дози)
- ≥ 2 години: 300 mg

Вашият лекар може да коригира Вашата доза или тази на Вашето дете или периода от време, в който лекарството се прилага, ако вливането не се понася, наблюдава се алергична реакция или съществува вероятност от повишаване на налягането в мозъка.

Лекарството се влива бавно през имплантираното устройство. След прилагането на лекарството се извършва по-кратко вливане на разтвор за промиване на Brineura от системата за вливане, така че пълната доза да достигне до мозъка. Лекарството и разтворът ще бъдат приложени за около 2 до 4 часа и 30 минути в зависимост от Вашата доза или тази на Вашето дете. Вашият лекар може да понижи дозата или скоростта на вливането въз основа на Вашия отговор по време на лечението.

Вашият лекар може да даде на Вас или Вашето дете лекарства, като антипиретици за понижаване на висока температура или антихистамини за лечение на алергични реакции, преди всяко лечение с това лекарство, за да се намалят нежеланите реакции, които може да се появят по време на или скоро след лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар или медицинска сестра, ако развиете някои от следните:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- гърчове (припадъци)
- реакции по време на или скоро след прилагане на лекарството, като копривна треска, сърбеж или зачервяване, подуване на устните, езика и/или гърлото, задух, дрезгавост, посиняване по върховете на пръстите или устните, понижен мускулен тонус, припадък или инконтиненция
- бактериални инфекции, свързани с устройството.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека):

- тежка алергична реакция (анафилактична реакция).

С неизвестна честота (честотата не може да бъде направена оценка от наличните данни):

- възпаление на мозъка (менингит) поради инфекция, свързана с устройството.

Това лекарство може да предизвика други нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека):

- треска
- повръщане
- чувство на раздразнителност
- главоболие
- повишаване или понижаване на нивото на протеините в мозъчната течност, установено чрез лабораторно наблюдение
- необичайни резултати за електрическата активност на сърцето (ЕКГ)
- повишени брой клетки в гръбначната течност, открити чрез лабораторно проследяване
- устройството не функционира правилно поради запушване, открито по време на подготовката за инфузия
- теч на устройството
- проблем с иглата (излизане на иглата за вливане от имплантираното устройство).

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека):

- забавен сърдечен ритъм
- обрив
- копривна треска
- счупване на устройството
- дразнене на мястото на устройството
- чувство на нервност
- нарушения на стомаха или червата.

С неизвестна честота (честотата не може да бъде направена оценка от наличните данни):

- устройството се е изместило и не функционира правилно при подготовката за инфузия.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие или Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Brineura

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флаконите и на картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в изправено положение във фризер (-25°C до -15°C). Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да се транспортира и разпространява замразен (-85 °C до -15 °C).

Размразените Brineura и разтвор за промиване трябва да се използват незабавно. Това лекарство трябва да се изтегля от неотворените флакони само непосредствено преди употреба. Ако незабавната употреба е невъзможна, неотворените флакони с Brineura или разтвора за промиване трябва да се съхраняват в хладилник (2 °C – 8 °C) и да се използват в рамките на 24 часа.

Доказана е химична и физична стабилност до 12 часа при стайна температура (19 °C – 25 °C). От микробиологична гледна точка, отворените флакони или лекарственият продукт в спринцовките трябва да се използват веднага. Ако не се използват незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Вашият лекар или фармацевт отговарят за съхранението на Brineura. Те също така отговарят за правилното изхвърляне на неизползваното лекарство Brineura.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Brineura

- Активно вещество е церлипоназа алфа. Всеки флакон Brineura съдържа 150 mg церлипоназа алфа в 5 ml разтвор. Всеки ml от инфузионния разтвор съдържа 30 mg церлипоназа алфа.
- Други съставки на Brineura инфузионен разтвор и разтвора за промиване са: динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев хлорид, калиев хлорид, магнезиев хлорид хексахидрат, калциев хлорид дихидрат и вода за инжекции (вижте точка 2 „Brineura съдържа натрий и калий“)

Как изглежда Brineura и какво съдържа опаковката

Brineura и разтворът за промиване са инфузионни разтвори. Brineura инфузионен разтвор е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт, който може понякога да съдържа и тънки полупрозрачни фибри или непрозрачни частици. Разтворът за промиване е бистър и безцветен.

Вид опаковка: Всяка опаковка съдържа два флакона Brineura инфузионен разтвор и един флакон с разтвор за промиване, всеки съдържащ 5 ml разтвор.

Притежател на разрешението за употреба и производител

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.