

**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 опалесцентен, 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*

Безопасността и ефикасността на Brineura при деца на възраст под 3 години все още не са установени. Налични са ограничени данни за деца на възраст 2 години и липсват клинични данни при деца под 2 години (вж. точка 5.1). Дозировката, предложена при деца под 2 години, е изчислена въз основа на масата на мозъка.

В клинични проучвания е започнато лечението с Brineura при деца на възраст от 2 до 8 години. Данните при пациенти на възраст над 8 години са ограничени. Лечението трябва да е базирано на ползите и рисковете за отделния пациент по преценка на лекаря.

Дозировката, избрана за пациента, е базирана на възрастта към момента на лечението и трябва да се коригира съответно (вж. таблица 1). При пациентите на възраст под 3 години препоръчителната доза е в съответствие с дозировката, използвана в текущото клинично проучване 190-203 (вижте точка 5.1).

**Таблица 1: Доза и обем на Brineura**

<b>Възрастови групи</b>	<b>Обща доза, приложена през седмица (mg)</b>	<b>Обем на разтвора Brineura (ml)</b>
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 се вземат 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.

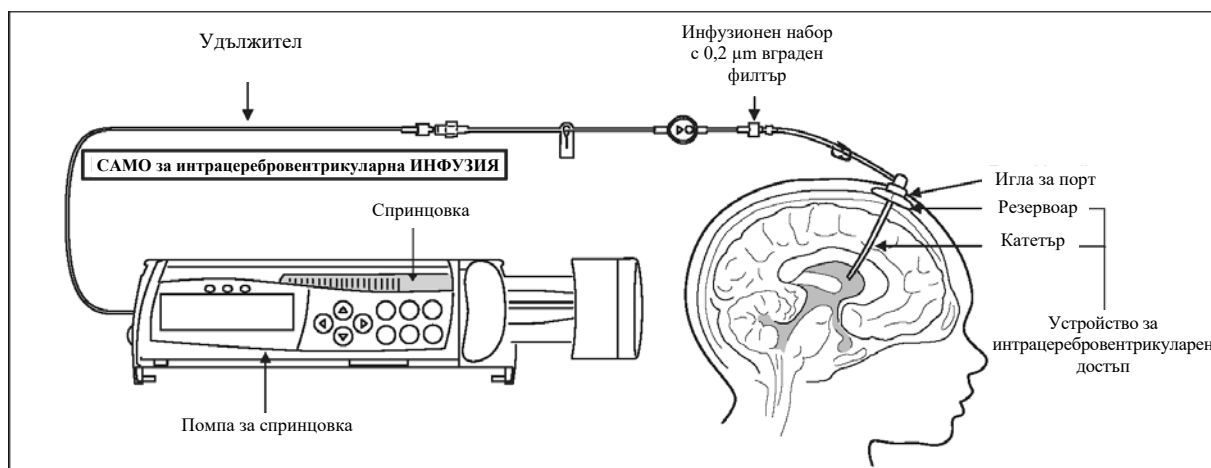
Vrineura се прилага в цереброспинална течност (ЦСТ) чрез инфузия посредством хирургично имплантиран резервоар и катетър (устройство за интрацеребровентрикуларен достъп). Устройството за интрацеребровентрикуларен достъп трябва да бъде имплантирано преди първата инфузия. Имплантираното устройство за интрацеребровентрикуларен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

След инфузията с Vrineura 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 Vrineura 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 Vrineura*

Прилагайте Vrineura **преди** разтвора за промиване.

1. Обозначете инфузионната система „само за интрацеребровентрикуларна инфузия“.
2. Свържете спринцовката, съдържаща Vrineura, 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 Vrineura.
4. Огледайте скалпа за признаци на теч или неизправност на устройството за интрацеребровентрикуларен достъп и за възможни инфекции. Не прилагайте Vrineura, 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 Vrineura 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 Vrineura 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 „Vrineura“ 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 изчисления 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, неизползаните разтвори и другите отпадъчни материали в съответствие с местните изисквания.

Вижте точка 6.6 за указания относно приготвянето на Brineura и разтвора за промиване.

### **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 обърща 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 под 1 mmol (39 mg) калий на флакон, т.е. практически не съдържа калий.

## Педиатрична популация

Няма пациенти с напреднала прогресия на заболяването при започване на лечението, включени в клинични проучвания, и липсват клинични данни при деца < 2 години. При пациентите с напреднала CLN2 и при новородени може да има намален интегритет на кръвно-мозъчната бариера. Ефектите на потенциално повишената експозиция на лекарствения продукт върху периферията не са известни.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Церлипоназа алфа е рекомбинантен човешки протеин и системната експозиция е ограничена поради интрацеребровентрикуларното приложение, следователно няма вероятност от взаимодействие между церлипоназа 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

Има недостатъчна информация за екскрецията на церлипоназа алфа/метаболитите в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се прекрати 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 24 пациенти с CLN2, които са получили поне една доза Brineura в клинични проучвания до 141 седмици или след пускане на пазара. Най-честите (> 20%) нежелани реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания с Brineura, включват пирексия, понижено ниво на протеини в ЦСТ, ЕКГ отклонения, повръщане, инфекции на горните дихателни пътища 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	Инфекции на горните дихателни пътища Конюнктивит Инфекция, свързана с устройството <sup>a</sup> Менингит	Много чести Чести 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 <sup>b</sup> Главоболие ЦСТ плеоцитоза Синдром „Dropped head“	Много чести Много чести Много чести Чести
Сърдечни нарушения	Брадикардия	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане Коремна болка Мехури по лигавицата на устата Мехури по езика Стомашно-чревно нарушение	Много чести Чести Чести Чести Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Уртикария	Чести Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия <sup>b</sup> Чувство на нервност Болка	Много чести Чести Чести
Изследвания	Повишени протеини в ЦСТ ЕКГ отклонения Понижени протеини в ЦСТ	Много чести Много чести Много чести
Проблеми с продукта	Проблеми с устройството: Теч от устройството Запушване на устройството <sup>г</sup> Изместване на устройството <sup>д</sup>  Проблеми с иглата <sup>е</sup>	Чести Чести С неизвестна честота Много чести

<sup>a</sup> *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*

<sup>b</sup> 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

<sup>в</sup> „Пирексия“ включва комбинираните предпочитани термини „пирексия“ и „повишена телесна температура“

<sup>г</sup> Обструкция на катетъра

<sup>д</sup> Изместване на устройството не се наблюдава в клинични проучвания

<sup>е</sup> Изместване на иглата за инфузия

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Гърчове

Гърчовете са честа проява на CLN2 и се очаква да се проявят в тази популация. Като цяло, при 23 (96%) участници, 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. Общо събитията, свързани с гърчове, с времева връзка с прилагането на церлипоназа алфа са 17% и са леки до умерени, степен 1 до 2 по тежест. Като цяло, 6% 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.

#### *Свръхчувствителност*

Съобщени са реакции на свръхчувствителност при 14 от 24 пациенти (58%), лекувани с Brineura. Тежки (степен 3 по СТСАЕ) реакции на свръхчувствителност са били наблюдавани при трима пациенти и при нито един от тях лечението не е било прекратено. Най-честите прояви са включвали пирексия с повръщане, плеоцитоза или раздразнителност, които не съответстват на класическата, имунно-медирана свръхчувствителност. 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.

#### Имуногенност

Антитела срещу лекарството (ADA) са открити в серума и ЦСТ при съответно 79% и 21% от пациентите, лекувани с церлипоназа алфа за период до 107 седмици. В ЦСТ не се откриват специфични за лекарството неутрализиращи антитела (NAb), способни да инхибират рецепторно-медираното поемане от клетките на церлипоназа алфа. Не е установена връзка между титрите на ADA в серума или ЦСТ и честотата или тежестта на свръхчувствителността. Пациентите, получили умерени нежелани събития на свръхчувствителност, са изследвани за специфични за лекарството IgE и е установено, че са с отрицателни резултати. Не е установена корелация между по-високите титри на ADA и пониженията на измерванията на ефикасността. Не се наблюдава явен ефект на ADA в серум или ЦСТ съответно върху фармакокинетиката в плазмата и ЦСТ.

#### Педиатрична популация

Текущо проучване предоставя опит при две деца на възраст 2 години, лекувани с Brineura 300 mg през седмица (вж. точка 5.1). И двете деца са получили 8 инфузии и общият профил на безопасност на Brineura при тези по-малки пациенти изглежда съответства на профила на безопасност, наблюдаван при по-големи деца. Понастоящем няма клиничен опит с Brineura при деца на възраст под 2 години.

#### 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 (rhTRPP1). 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 (rhTRPP1) разцепва трипептидите от N-терминалния край на таргетния протеин без известна субстратна специфичност. Неадекватните нива на TRPP1 предизвикват CLN2, водеща до невродегенерация, загуба на неврологична функция и смърт в детска възраст.

## Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Brineura са оценени в открито клинично проучване 190-201 с повишаване на дозата и текущото дългосрочно продължение на проучване 190-202 при пациенти с CLN2 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. 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: Скала на 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.

Общо 24 пациенти на възраст 3 до 8 години са лекувани с Brineura 300 mg през седмица. В проучване 190-201 са лекувани 23 пациенти в продължение на 48 седмици (1 пациент е оттеглен след седмица 1 поради невъзможност за продължаване с процедурите по проучването). Средният изходен скор за CLN2 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). Всичките 23 пациенти са завършили проучване 190-201 и са преминали в текущото продължение 190-202 на лечение с Brineura 300 mg през седмица до максимално 124 седмици.

Находките от проучвания 190-201 и 190-202 са били 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. Резултатите от контролната група с естествена история на заболяването показват, че CLN2 е бързо прогресиращо невродегенеративно заболяване с предвидимо влошаване на двигателната и говорната функция с изчислена средна степен на влошаване на скор за CLN2 с 2 точки на 48 седмици.

Ефектът от лечението при пациентите, получаващи Brineura, е оценен с използване на клинична оценъчна скала за CLN2 и резултатите са сравнени с предвиденото влошаване с 2 точки на 48 седмици в контролната група с естествена история на заболяването. В проучване 190-201, при 20 от 23 (87%) пациенти, получаващи Brineura в продължение на 48 седмици, не се наблюдават непроменени 2 точки влошаване, както се наблюдава 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 скор за CLN2, 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 пет пациенти се наблюдава понижение от една точка, а при 3 пациенти – понижение от 2 точки.

В проучване 190-201 средната степен на влошаване при пациентите, лекувани с Brineura 300 mg през седмица, е 0,40 точки на 48 седмици. При сравнение с очакваната степен на влошаване въз основа на естествената история, 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) <sup>a</sup>	Общо (n = 23)	p-стойност <sup>b</sup>
Средно (SD)	0,40 (0,809) <sup>b</sup>	< 0,0001
Медиана	0,00	
Мин., макс.	-0,88, 2,02	
95% CI граници	0,05, 0,75	

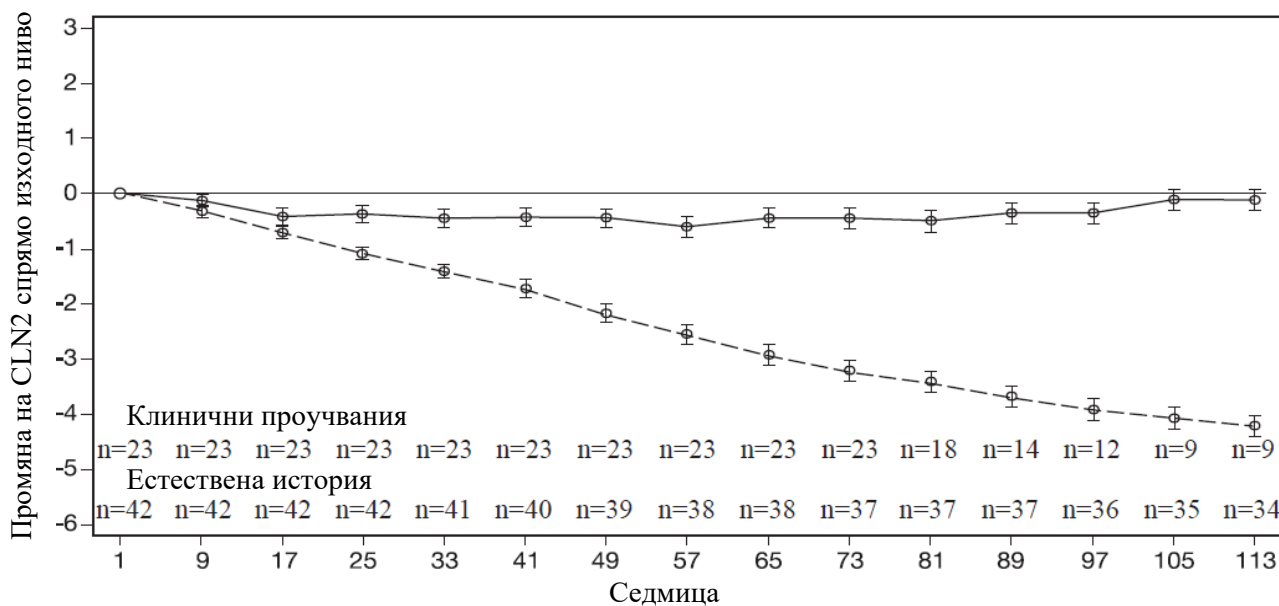
<sup>a</sup> Степен на влошаване при пациентите за 48 седмици: (изходен скор за CLN2 – последен скор за CLN2)/(изминало време в единици от 48 седмици)

<sup>b</sup> p-стойност, базирана на T-тест с 1 извадка, сравняващ степента на влошаване до стойност 2

<sup>B</sup> Положителните изчислени оценки посочват клинично влошаване; отрицателните изчислени оценки сочат клинично подобрение

В текущото проучване 190-202 (към 3 юни 2016 г.) степента на влошаване при пациентите, лекувани с Brineura, в сравнение с контролната група с естествена история на заболяването (N = 42 пациенти), продължава да показва трайност на ефекта от лечението (вж. фигура 2).

**Фигура 2: Средна промяна на скората за CLN2 от изходно ниво (контролна група с естествена история на заболяването спрямо лекуваните с Brineura пациенти, 300 mg през седмица)**



Вертикалните линии представят стандартната грешка за средната стойност  
 Плътна линия: клинични проучвания 190-201 и 190-202  
 Прекъснатата линия: контролна група с естествена история на заболяването 190-901

Скорите за зрение и припадъци, когато се комбинират със скората за CLN2 (моторния и езиковия домейн), остават стабилни. ЯМР волуметричните измервания показват атенюирана степен на загуба.

### Педиатрична популация

Важно е лечението при деца да се започне докато са колкото е възможно по-малки, но в основното проучване не са включени пациенти на възраст под 3 години.

Проучване 190-203 е текущо открито клинично проучване за оценка на безопасността и ефикасността при пациенти от раждането до 18-годишна възраст. Дозировката е базирана на анализ на разликите в стойностите на масата на мозъка за деца на възраст под 3 години. До момента резултатите за безопасност при по-малки деца изглеждат в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван при по-големи деца. Понастоящем няма клиничен опит с Brineura при деца на възраст под 2 години (вж. точка 4.8).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Brineura в една или повече подгрупи на педиатричната популация при CLN2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

### 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 церлипоназа 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 церлипоназа 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 церлипоназа 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 церлипоназа 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 церлипоназа алфа след интрацеребровентрикуларна инфузия на 300 mg ( $V_z = 435$  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 церлипоназа 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.

## 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**

#### Вгінеуга 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 Вгінеуга 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 Вгінеуга или с разтвор за промиване трябва да се съхраняват в хладилник (2 °С – 8 °С) и да се използват в рамките на 24 часа.

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 12 часа при стайна температура (19 °С – 25 °С). 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°С до -15°С).  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

#### Транспортиране на флакони

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

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

### Brineura инфузионен разтвор и разтвор за промиване

Флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума), 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 µm. 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 µm, 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, изтеглетe 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, изтеглетe 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:

**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**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. 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**

## **A. 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

## **B. 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).

## **B. 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 ПРОДУК**

- **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:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): проучване 190-504. За да се оцени дългосрочната безопасност на церлипопаза 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
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): проучване 190-203. За да се оцени допълнително ефикасността на лечението като забавяне на прогресията на моторно-езиковите функции по CLN2 клиничната скала, както и за допълнителна оценка на безопасността и поносимостта на церлипопаза алфа, ПУР трябва да подаде резултатите от проучване 190-203, включващо най-малко 5 пациенти на възраст под 2 години.	Февруари 2023 г

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ 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 лекарствени 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 някоя от другите 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 2 години. 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 приемете 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 2 години или над 8 години (към началото на клиничното проучване). Има ограничен опит при няколко пациенти на възраст 2 години.

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 информирайте 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.

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

- бактериални инфекции, свързани с устройството
- тежка алергична реакция (анафилактична реакция).

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена 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
- инфекция на носа или гърлото (простуда)
- 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
- устройството не функционира правилно поради запушване, открито по време на подготовката за инфузия
- болка
- обрив
- копривна треска
- отпускане на главата (така че брадичката провисва към гърдите)
- стомашна болка
- теч на устройството
- мехури в устата или по езика
- подуване или зачервяване на клепачите и бялата част на окото (конюнктивит)
- чувство на нервност
- нарушения на стомаха или червата.

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена 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 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.

**ПРИЛОЖЕНИЕ IV**  
**ОСНОВАНИЯ ЗА ЕДНО ДОПЪЛНИТЕЛНО ПОДНОВЯВАНЕ**

## **Основания за едно допълнително подновяване**

Въз основа на данните, станали достъпни след издаването на първоначалното разрешение за употреба, СНМР счита, че съотношението полза/риск от Brineura остава положително, но счита, че е необходимо допълнително подновяване поради следните причини:

В рамките на първоначалното разрешение за употреба при изключителни обстоятелства, като конкретно задължение (SOB) е прието проучване за ефикасност след издаване на разрешение (проучване 190-203). Към момента на представянето на окончателния доклад от клиничните изследвания (CSR) е необходима задълбочена оценка на всички данни, особено задълбочена оценка на данните за ефикасност и безопасност за пациенти на възраст под 2 години. Това ще включва целесъобразността на настоящите препоръки за дозиране по отношение на ефикасността и безопасността при по-малки деца (на възраст под 3 години), като се вземат предвид наличните данни за фармакинетиката (PK).

Необходимо е второ подновяване на разрешението за употреба поради неизпълнено SOB, т.е. незавършено проучване за ефикасност след издаване на разрешение, проучване 190-203.