

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brineura 150 mg infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička přípravku Brineura obsahuje cerliponasum alfa* 150 mg v roztoku o objemu 5 ml.

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje cerliponasum alfa 30 mg.

*Produkováno ovariálními buňkami křečička čínského.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 17,4 mg sodíku v 5 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý až slabě opalescentní a bezbarvý až světle žlutý roztok, který může občas obsahovat tenká průsvitná vlákna nebo neprůhledné částice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Brineura je indikován k léčbě neuronální ceroidní lipofuscinózy typu 2 (CLN2), která je také známa jako deficit tripeptidylpeptidázy 1 (TPP1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Brineura musí podávat pouze vyškolený zdravotnický pracovník se zkušenostmi s intracerebroventrikulární aplikací v prostředí zdravotnického zařízení.

Dávkování

Doporučená dávka je 300 mg cerliponasy alfa podávaná jednou za dva týdny prostřednictvím intracerebroventrikulární infuze.

U pacientů mladších 2 let se doporučuje nižší dávka, viz bod týkající se pediatrické populace.

Premedikaci pacientů antihistaminiky s antipyretiky nebo bez nich se doporučuje podat 30 až 60 minut před začátkem infuze.

Pokračování dlouhodobé léčby má podléhat pravidelným klinickým hodnocením, zda se přínosy považují za převažující nad potenciálními riziky u jednotlivých pacientů.

Úprava dávkování

U pacientů, kteří by nemuseli infuzi tolerovat, může být nutné zvážit úpravu dávky. Dávku lze snížit o 50 % a/nebo lze snížit rychlost infuze.

Pokud dojde k přerušení infuze z důvodu hypersenzitivní reakce, má být znovu zahájena přibližně poloviční rychlostí oproti původní infuzi, při které došlo k hypersenzitivní reakci.

Infuze má být přerušena a/nebo snížena její rychlost u pacientů, u nichž dle posouzení ošetřujícího lékaře mohlo při infuzi dojít ke zvýšení nitrolebního tlaku, což naznačují symptomy jako bolest hlavy, nauzea, zvracení nebo zhoršený psychický stav. Tato preventivní opatření jsou důležitá zejména u pacientů mladších 3 let.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Brineura u dětí mladších 3 let nebyly dosud stanoveny. U dětí ve věku 2 let jsou k dispozici omezené údaje a u dětí mladších 2 let nejsou k dispozici žádná klinická data (viz bod 5.1). Dávkování navrhované pro děti mladší 2 let bylo odhadnuto na základě hmotnosti mozku.

V klinických studiích byla zahájena léčba přípravkem Brineura u dětí ve věku 2 až 8 let. U pacientů starších 8 let jsou k dispozici omezené údaje. Léčba má vycházet z přínosů a rizik pro individuálního pacienta dle zhodnocení lékařem.

Dávkování zvolené pro pacienty vychází z věku v době léčby a má být odpovídajícím způsobem upraveno (viz tabulka 1). U pacientů mladších 3 let je doporučena dávka v souladu s dávkováním používaným v probíhající klinické studii 190-203 (viz bod 5.1).

Tabulka 1: Dávka a objem přípravku Brineura

Věkové skupiny	Celková dávka podávaná jednou za dva týdny (mg)	Objem roztoku přípravku Brineura (ml)
Narození až < 6 měsíců	100	3,3
6 měsíců až < 1 rok	150	5
1 rok až < 2 roky	200 (první 4 dávky) 300 (následné dávky)	6,7 (první 4 dávky) 10 (následné dávky)
2 roky a starší	300	10

Způsob podání

Intracerebroventrikulární podání.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
Při přípravě a podání se musí přísně dodržovat aseptický postup.

Přípravek Brineura a proplachovací roztok musí být podávány pouze intracerebroventrikulární cestou. Injekční lahvička přípravku Brineura a proplachovacího roztoku je určena pouze k jednorázovému použití.

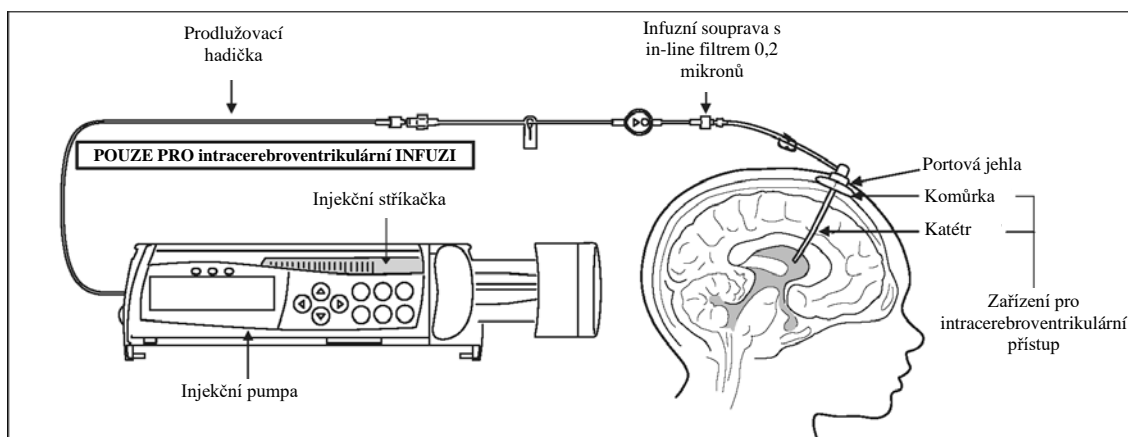
Přípravek Brineura se podává do mozkomíšního moku (CSF) infuzí prostřednictvím chirurgicky implantované komůrky a katétru (zařízení pro intracerebroventrikulární přístup). Zařízení pro intracerebroventrikulární přístup musí být implantováno před první infuzí. Implantované zařízení pro intracerebroventrikulární přístup musí být vhodné pro přístup do mozkových komor za účelem aplikace léčby.

Po infuzi přípravku Brineura se musí použít vypočítané množství proplachovacího roztoku k propláchnutí infuzních součástí včetně zařízení pro intracerebroventrikulární přístup, aby byl léčivý přípravek podán v plném rozsahu a aby byla zachována průchodnost zařízení pro intracerebroventrikulární přístup (viz bod 6.6). Injekční lahvičky s přípravkem Brineura a proplachovacím roztokem je nutno před podáním rozmrazit. Rychlost infuze léčivého přípravku a proplachovacího roztoku je 2,5 ml/hodinu. Celková doba infuze, včetně léčivého přípravku a potřebného proplachovacího roztoku, je přibližně 2 až 4,5 hodiny, v závislosti na podávané dávce a objemu.

Intracerebroventrikulární infuze přípravku Brineura

Přípravek Brineura podejte **před** proplachovacím roztokem.

1. Infuzní hadičku označte štítkem „Pouze pro intracerebroventrikulární infuzi“.
2. Pokud používáte prodlužovací hadičku, připojte k ní stříkačku obsahující přípravek Brineura, jinak stříkačku připojte přímo k infuzní soupravě. Infuzní souprava musí být vybavena in-line filtrem 0,2 µm. Viz obrázek 1.
3. Napusťte infuzní součásti přípravkem Brineura.
4. Zkontrolujte pokožku hlavy, zda zařízení nevykazuje známky netěsnosti nebo selhání zařízení pro intracerebroventrikulární přístup nebo známky infekce. Pokud se vyskytnou známky a příznaky akutní netěsnosti zařízení pro intracerebroventrikulární přístup, selhání zařízení nebo infekce související se zařízením, přípravek Brineura nepodávejte (viz body 4.3 a 4.4).
5. Připravte pokožku na temeni hlavy na intracerebroventrikulární infuzi pomocí aseptického postupu dle standardu péče zdravotnického zařízení.
6. Zasuňte portovou jehlu do zařízení pro intracerebroventrikulární přístup.
7. K portové jehle připojte samostatnou prázdnou sterilní stříkačku (o maximálním objemu 3 ml). Odsajte 0,5 ml až 1 ml mozkomíšního moku, abyste ověřili průchodnost zařízení pro intracerebroventrikulární přístup.
 - **Mozkomíšní mok nevracejte do zařízení pro intracerebroventrikulární přístup.** Vzorky mozkomíšního moku se mají běžně zasílat k monitorování infekce (viz bod 4.4).
8. K portové jehle připojte infuzní soupravu (viz obrázek 1).
 - Jednotlivé součásti zajistěte dle standardu péče zdravotnického zařízení.
9. Stříkačku s přípravkem Brineura vložte do injekční pumpy a naprogramujte aplikaci rychlostí infuze 2,5 ml za hodinu.
 - Naprogramujte alarmy pumpy na nejcitlivější nastavení mezí tlaku, rychlosti a objemu. Podrobnosti najdete v návodu k obsluze injekční pumpy od výrobce.
 - **Neaplikujte jako bolus nebo ručně.**
10. Zahajte infuzi přípravku Brineura rychlostí 2,5 ml za hodinu.
11. Infuzní systém během infuze pravidelně kontrolujte, zda nevykazuje známky netěsnosti nebo selhání aplikace.
12. Po dokončení infuze zkontrolujte, zda je stříkačka s označením „Brineura“ v injekční pumpě prázdná. Prázdnou stříkačku odpojte a vyjměte z injekční pumpy a odpojte ji od hadičky. Prázdnou stříkačku zlikvidujte v souladu s místními požadavky.



Obrázek 1: Sestavení infuzní soupravy

Intracerebroventrikulární infuze proplachovacího roztoku

Po dokončení infuze přípravku Brineura aplikujte přiložený proplachovací roztok.

1. K infuzním součástem připojte stříkačku obsahující vypočítaný objem proplachovacího roztoku (viz bod 6.6).
2. Stříkačku s proplachovacím roztokem vložte do injekční pumpy a naprogramujte aplikaci rychlostí infuze 2,5 ml za hodinu.
 - Naprogramujte alarmy pumpy na nejcitlivější nastavení mezí tlaku, rychlosti a objemu. Podrobnosti najdete v návodu k obsluze injekční pumpy od výrobce.
 - **Neaplikujte jako bolus nebo ručně.**
3. Zahajte infuzi proplachovacího roztoku rychlostí 2,5 ml za hodinu.
4. Infuzní součásti během infuze pravidelně kontrolujte, zda nevykazují známky netěsnosti nebo selhání aplikace.
5. Po dokončení infuze zkontrolujte, zda je stříkačka s označením „proplachovací roztok“ v injekční pumpě prázdná. Prázdnou stříkačku odpojte a vyjměte z injekční pumpy a odpojte ji od infuzní hadičky.
6. Vyjměte portovou jehlu. Použijte mírný tlak a místo infuze obvažte dle standardu péče zdravotnického zařízení.
7. Infuzní součásti, jehly, nepoužité roztoky a jiné odpadní materiály zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

Pokyny k přípravě přípravku Brineura a proplachovacího roztoku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Život ohrožující anafylaktická reakce na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, pokud je opakované podání (rechallenge) neúspěšné (viz bod 4.4).

Pacienti s CLN2 s ventrikuloperitoneálním shuntem.

Přípravek Brineura se nesmí podávat, pokud se vyskytují známky akutního prosakování zařízení pro intracerebroventrikulární přístup, selhání zařízení nebo infekce související se zařízením (viz body 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Komplikace související se zařízením

K omezení rizika infekce musí být přípravek Brineura podáván pomocí aseptické techniky. U pacientů léčených přípravkem Brineura byly pozorovány infekce související se zařízením pro intracerebroventrikulární přístup včetně subklinických infekcí a meningitidy (viz bod 4.8). Meningitida se může projevovat těmito příznaky: horečka, bolest hlavy, ztuhlost krku, citlivost na světlo, nauzea, zvracení a změna duševního stavu. Vzorky mozkomíšního moku mají být pravidelně odesílány k testování za účelem zjištění subklinických infekcí souvisejících se zařízením. V klinických studiích byla podávána antibiotika, bylo vyměněno zařízení pro intracerebroventrikulární přístup a léčba přípravkem Brineura pokračovala.

Zdravotníci pracovníci musí před každou infuzí zkontrolovat neporušenost pokožky na temeni hlavy, aby nedošlo k ohrožení zařízení pro intracerebroventrikulární přístup. Běžné známky netěsnosti zařízení a selhání zařízení zahrnují otok, erytém pokožky hlavy, extravazaci tekutiny nebo vyklenutí pokožky hlavy v okolí zařízení pro intracerebroventrikulární přístup nebo nad ním. Tyto známky se však mohou objevit také v rámci infekcí souvisejících se zařízením.

Před zahájením infuze přípravku Brineura se musí provést kontrola místa infuze a ověření průchodnosti, aby se zjistily případné netěsnosti a/nebo selhání zařízení pro intracerebroventrikulární přístup (viz body 4.2 a 4.3). Známky a příznaky infekcí souvisejících se zařízením pro intracerebroventrikulární přístup nemusí být zjevné, proto mají být vzorky mozkomíšního moku pravidelně odesílány k testování za účelem zjištění subklinických infekcí souvisejících se zařízením. K potvrzení neporušenosti zařízení může být potřeba konzultace s neurochirurgem. V případech selhání zařízení se má léčba přípravkem Brineura přerušit a před následujícími infuzemi může být nutné zařízení pro přístup vyměnit.

Po dlouhé době používání dochází k degradaci materiálu komůrky zařízení pro intracerebroventrikulární přístup, jak bylo předběžně zjištěno při zkušebním (benchtop testing) testování a pozorováno v klinických hodnoceních při přibližně 4letém používání. Ve dvou klinických případech nevykazovala zařízení pro intracerebroventrikulární přístup známky selhání v době infuze, nicméně po jejich vyjmutí byla patrná degradace materiálu zařízení, čemuž odpovídaly i údaje ze zkušebního testování zařízení pro intracerebroventrikulární přístup. Zařízení pro přístup byla vyměněna a pacienti znovu zahájili léčbu přípravkem Brineura. Je třeba zvážit výměnu zařízení pro přístup před uplynutím 4 let pravidelného podávání přípravku Brineura, nicméně vždy musí být zajištěno, aby bylo zařízení pro intracerebroventrikulární přístup používáno v souladu s pokyny příslušného výrobce lékařského zařízení.

V případě komplikací souvisejících se zařízením pro intracerebroventrikulární přístup najdete další pokyny výrobce na obalu.

Opatrně je nutno postupovat u pacientů, kteří jsou náchylní ke komplikacím v souvislosti s podáváním intracerebroventrikulárních léčivých přípravků, včetně pacientů s obstrukčním hydrocefalem.

Klinické a laboratorní monitorování

V prostředí zdravotnického zařízení mají být sledovány životní funkce před zahájením infuze, pravidelně v jejím průběhu a po jejím skončení. Po dokončení infuze má být klinicky zhodnocen stav pacienta, a pokud je to klinicky indikováno, zejména u pacientů mladších 3 let, může být nutné sledování po delší dobu.

U pacientů s anamnézou bradykardie, poruch srdečního rytmu nebo se strukturálním onemocněním srdce má být během infuze prováděno monitorování elektrokardiogramu (EKG), protože u některých pacientů s CLN2 se může rozvinout porucha srdečního rytmu nebo onemocnění srdce. U pacientů bez onemocnění srdce má být hodnocení EKG s 12 svody prováděno každých 6 měsíců.

Vzorky mozkomíšního moku mají být pravidelně odesílány k testování za účelem zjištění subklinických infekcí souvisejících se zařízením (viz bod 4.2).

Anafylaktické reakce

Při používání přípravku Brineura byly hlášeny anafylaktické reakce. Při podávání přípravku Brineura musí být jako bezpečnostní preventivní opatření okamžitě dostupná lékařská podpora. Pokud dojde k anafylaktickým reakcím, infuze musí být okamžitě ukončena a musí být zahájena odpovídající léčba. Během infuze a po ní musí být pacienti pečlivě sledováni. Pokud dojde k anafylaxi, při opakovaném podávání je nutno postupovat opatrně.

Obsah sodíku a draslíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 17,4 mg sodíku v jedné injekční lahvičce přípravku Brineura a proplachovacího roztoku, což odpovídá 0,87 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné injekční lahvičce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

Pediatrická populace

Do klinických hodnocení nebyli zařazeni pacienti s pokročilou progresí onemocnění na začátku léčby a nejsou k dispozici žádná klinická data pro děti mladší 2 let. Pacienti s pokročilým CLN2 a novorozenci mohou mít sníženou integritu hematoencefalické bariéry. Účinky potenciálně zvýšené expozice léčivému přípravku na periférii nejsou známy.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Cerliponasa alfa je rekombinantní lidská bílkovina a systémová expozice je omezená vzhledem k intracerebroventrikulárnímu podání, a proto je nepravděpodobné, že by došlo k interakcím mezi cerliponasou alfa a léčivými přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání cerliponasy alfa těhotným ženám nejsou k dispozici. S cerliponasou alfa nebyly prováděny reprodukční studie na zvířatech. Není známo, zda může cerliponasa alfa způsobit poškození plodu, je-li podáván těhotným ženám, nebo zda může ovlivnit schopnost reprodukce. Přípravek Brineura má být podáván těhotným ženám, pouze pokud je to nezbytně nutné.

Kojení

Informace o vylučování cerliponasy alfa/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. Během léčby přípravkem Brineura má být kojení přerušeno.

Fertilita

Studie fertility s cerliponasou alfa nebyly u zvířat ani u člověka provedeny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinek cerliponasy alfa na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky popsány v tomto bodě byly hodnoceny u 24 pacientů s CLN2, kteří dostali alespoň jednu dávku přípravku Brineura v klinických studiích trvajících až 141 týdnů, nebo po uvedení přípravku na trh. Nejčastější (>20 %) nežádoucí účinky pozorované během klinických hodnocení přípravku Brineura zahrnují pyrexii, nízkou koncentraci bílkoviny v mozkomíšním moku, abnormality na EKG, zvracení, infekce horních cest dýchacích a hypersenzitivitu. U žádných pacientů nemusela být léčba kvůli nežádoucím příhodám ukončena.

Tabulka nežádoucích účinků

Pozorované nežádoucí účinky jsou níže uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence, která je dle konvence MedDRA definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Frekvence nežádoucích účinků u přípravku Brineura

MedDRA Třída orgánových systémů	MedDRA Preferovaný termín	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích Zánět spojivek Infekce související se zařízením ^a Meningitida	Velmi časté Časté Časté Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita Anafylaktická reakce	Velmi časté Časté
Psychiatrické poruchy	Podrážděnost	Velmi časté
Poruchy nervového systému	Konvulzivní příhody ^b Bolest hlavy Pleocytóza v mozkomíšním moku Syndrom klesající hlavy	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté
Srdeční poruchy	Bradykardie	Časté
Gastrointestinální poruchy	Zvracení Bolest břicha Tvorba puchýřů na sliznici ústní dutiny Tvorba puchýřů na jazyku Gastrointestinální porucha	Velmi časté Časté Časté Časté Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka Kopřivka	Časté Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie ^c Nervozita Bolest	Velmi časté Časté Časté
Vyšetření	Zvýšená koncentrace bílkoviny v mozkomíšním moku Abnormality na EKG Snížená koncentrace bílkoviny v mozkomíšním moku	Velmi časté Velmi časté Velmi časté
Problémy s přípravkem	Problém se zařízením: Netěsnost zařízení Okluze zařízení ^d Dislokace zařízení ^e Problém s jehlou ^f	Časté Časté Není známo Velmi časté

^a *Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermis*

- ^b Atonické záchvaty, klonické křeče, drop attack, epilepsie, generalizované tonicko-klonické záchvaty, myoklonická epilepsie, parciální záchvaty, absence, záchvat, série záchvatů a status epilepticus
^c Pyrexie zahrnuje kombinované preferované termíny „pyrexie“ a „zvýšená tělesná teplota“.
^d Obstrukce průtoku v katétru
^e Dislokace zařízení se v klinických hodnoceních nevyskytla
^f Vypuzení infuzní jehly

Popis vybraných nežádoucích účinků

Konvulze

Konvulze jsou běžným projevem CLN2 a očekává se, že se budou v této populaci vyskytovat. Celkem u 23 (96 %) subjektů, které dostávaly cerliponasu alfa, se vyskytla příhoda, kterou lze popsat pomocí standardizovaného dotazu MedDRA pro křeče. Nejčastěji hlášené konvulzní příhody zahrnují záchvat, epilepsii a generalizovaný tonicko-klonický záchvat. Celkový výskyt příhod záchvatů s časovým vztahem k podání cerliponasy alfa byl 17 % a byly mírné až středně závažné, stupně závažnosti 1 až 2. Celkem 6 % všech konvulzních příhod bylo považováno za související s cerliponasou alfa a byly v rozsahu od mírných po závažné, stupeň CTCAE 1–4. Konvulze odezněly po standardní antikonvulzivní léčbě a nevedly k ukončení léčby přípravkem Brineura.

Hypersenzitivita

Hypersenzitivní reakce byly hlášeny u 14 z 24 pacientů (58 %) léčených přípravkem Brineura. Závažné (stupeň 3 dle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE)) hypersenzitivní reakce se vyskytly u tří pacientů a žádní pacienti neukončili léčbu. Nejčastější projevy zahrnovaly pyrexii se zvracením, pleocytózu nebo podrážděnost, které nejsou v souladu s klasickou imunitně mediovanou hypersenzitivitou. Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány během nebo do 24 hodin po dokončení infuze přípravku Brineura a nenarušovaly léčbu. Symptomy vymizely v průběhu času nebo po podání antipyretik, antihistaminik a/nebo glukokortikosteroidů.

Imunogenita

Protilátky proti léčivu (ADA) byly zjištěny v séru i v mozkomíšním moku u 79 %, respektive 21 % pacientů léčených cerliponasou alfa po dobu až 107 týdnů. Lékově specifické neutralizační protilátky (NAb), které jsou schopny inhibovat receptory zprostředkovanou absorpci cerliponasy alfa buňkami, nebyly v mozkomíšním moku detekovány. Nebylo zjištěno žádné spojení mezi titry ADA v séru nebo mozkomíšním moku a výskytem nebo závažností hypersenzitivity. Pacienti, u kterých došlo ke středně závažným nežádoucím příhodám v podobě hypersenzitivity, byli testováni na lékově specifické IgE s negativním výsledkem. Nebyly zjištěny žádné korelace mezi vyššími titry ADA a snížením v měření účinnosti. Nebyl zjevný žádný účinek ADA v séru nebo mozkomíšním moku na farmakokinetiku v plazmě nebo mozkomíšním moku.

Pediatrická populace

Probíhající studie poskytuje zkušenosti se dvěma pacienty ve věku 2 let léčenými přípravkem Brineura v dávce 300 mg jednou za dva týdny (viz bod 5.1). Oba pacienti dostali 8 infuzí a celkový bezpečnostní profil přípravku Brineura u těchto mladších pacientů se zdá být v souladu s bezpečnostním profilem pozorovaným u starších dětí. V současnosti nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s přípravkem Brineura u dětí mladších 2 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné informace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: trávicí trakt a metabolismus, jiná léčiva, enzymy, ATC kód: A16AB17.

Mechanismus účinku

Cerliponasa alfa je rekombinantní forma lidské tripeptidylpeptidázy-1 (rhTPP1). Cerliponasa alfa je proteolytický neaktivní proenzym (zymogen), který se aktivuje v lyzozomu. Cerliponasa alfa je zachycována cílovými buňkami a přemísťována do lyzozomů prostřednictvím na kationtech nezávislého manóza-6-fosfátového receptoru (CI-MPR, také známý jako receptor M6P/IGF2). Profil glykosylace cerliponasy alfa má za následek konzistentní buněčné vychytávání (uptake) a cílení na lyzozomy pro aktivaci.

Aktivovaný proteolytický enzym (rhTPP1) odštěpuje tripeptidy z N-konce cílové bílkoviny bez známé substrátové specifity. Nedostatečné úrovně TPP1 způsobují onemocnění CLN2, což vede k neurodegeneraci, ztrátě neurologické funkce a úmrtí v dětství.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Brineura byly hodnoceny v otevřené klinické studii s postupným zvyšováním dávky 190-201 a v probíhající dlouhodobé prodloužené studii 190-202 u pacientů s CLN2 v porovnání s neléčenými pacienty s CLN2 z databáze přirozeného vývoje (kontrolní skupina s přirozeným vývojem onemocnění). Tyto studie využívaly souhrn motorických a jazykových oblastí klinické hodnoticí škály pro toto konkrétní onemocnění (viz tabulka 3) k hodnocení progresu onemocnění. Každá oblast zahrnuje skóre od 3 (zjevně normální) do 0 (výrazně zhoršené) s celkovým možným skóre 6, přičemž úbytky jednotek představují klíčové příhody ve ztrátě dříve získaných funkcí chůze a řeči.

Tabulka 3: Klinická hodnoticí škála CLN2

Oblast	Skóre	Hodnocení
Motorická	3	Zjevně normální chůze. Žádná nápadná ataxie, žádné patologické pády.
	2	Nezávislá chůze definovaná jako schopnost ujít bez opory 10 kroků. Bude mít zjevnou nestabilitu a může mít občasné pády.
	1	K chůzi vyžaduje externí pomoc nebo může pouze lézt/plazit se.
	0	Nemůže již chodit ani lézt/plazit se.
Jazyková	3	Zjevně normální jazyk. Srozumitelný a celkově přiměřený věku. Ještě nebyl zaznamenán žádný pokles.
	2	Jazyk se stal znatelně abnormálním: některá srozumitelná slova, může vytvářet krátké věty ke sdělení představ, požadavků nebo potřeb. Toto skóre znamená pokles z předchozí úrovně schopnosti (z individuálního maxima, kterého dítě dosáhlo).
	1	Stěží srozumitelné. Málo srozumitelných slov.
	0	Žádná srozumitelná slova nebo vokalizace.

Celkem 24 pacientů ve věku 3 až 8 let bylo jednou za dva týdny léčeno přípravkem Brineura 300 mg. Ve studii 190-201 bylo léčeno 23 pacientů po dobu 48 týdnů (1 pacient ukončil předčasně po týdnu 1 kvůli neschopnosti pokračovat v postupech studie). Střední výchozí skóre CLN2 bylo 3,5 (standardní odchylka (SD) 1,20) s rozsahem od 1 do 6; do studie nebyli zařazeni žádní pacienti s pokročilou progresí onemocnění (kritéria pro zařazení: mírná až střední progresse onemocnění CLN2). Všechny 23 pacientů dokončilo studii 190-201 a pokračovalo do probíhající prodloužené studie 190-202, kde byli léčeni přípravkem Brineura v dávce 300 mg jednou za dva týdny po dobu nejvýše 124 týdnů.

Zjištění ze studií 190-201 a 190-202 byla porovnána kontrolní skupinou s přirozeným vývojem, která zahrnovala pacienty, kteří splňovali kritéria pro zařazení do studií 190-201 a 190-202. Výsledky z kontrolní skupiny s přirozeným vývojem ukazují, že CLN2 je rychle progresivní neurodegenerativní onemocnění s předvídatelným zhoršením motorické a jazykové funkce s odhadovaným středním tempem poklesu skóre CLN2 ve výši 2 body za 48 týdnů.

Účinek léčby u pacientů, kteří dostávali přípravek Brineura, byl hodnocen pomocí klinické hodnoticí škály pro CLN2 a výsledky byly porovnány s předpokládaným poklesem o 2 body za 48 týdnů u kontrolní skupiny s přirozeným vývojem. Ve studii 190-201 nemělo 20 z 23 (87 %) pacientů dostávajících přípravek Brineura po dobu 48 týdnů nereverzibilní pokles o 2 body, jak bylo pozorováno u populace neléčených pacientů ($p=0,0002$, binomický test předpokládající $p_0=0,50$). U celkem 15 pacientů z 23 (65 %) nedošlo k žádnému celkovému poklesu skóre CLN2, bez ohledu na výchozí skóre, a u 2 z těchto 15 pacientů došlo v průběhu období léčby ke zvýšení skóre o jeden bod. U pěti pacientů došlo ke snížení o jeden bod a u 3 pacientů došlo ke snížení o 2 body.

Ve studii 190-201 u pacientů, kteří byli léčeni přípravkem Brineura v dávce 300 mg jednou za dva týdny, byla střední rychlost poklesu 0,40 bodu za 48 týdnů. Při porovnání s očekávanou rychlostí poklesu na základě přirozeného vývoje jsou výsledky studie statisticky významné ($p < 0,0001$) (viz tabulka 4). Pozorovaný účinek léčby byl považován za klinicky významný vzhledem k přirozenému vývoji neléčeného onemocnění CLN2.

Tabulka 4: Motoricko-jazyková klinická hodnotící škála pro CLN2 od 0 do 6 bodů: Rychlost poklesu za 48 týdnů (populace s léčebným záměrem (Intent to treat, ITT))

Rychlost poklesu (body / 48 týdnů) ^a	Celkem (n = 23)	Hodnota p ^b
Střední hodnota (SD)	0,40 (0,809) ^c	<0,0001
Medián	0,00	
Min, Max	-0,88; 2,02	
Meze 95% intervalu spolehlivosti	0,05; 0,75	

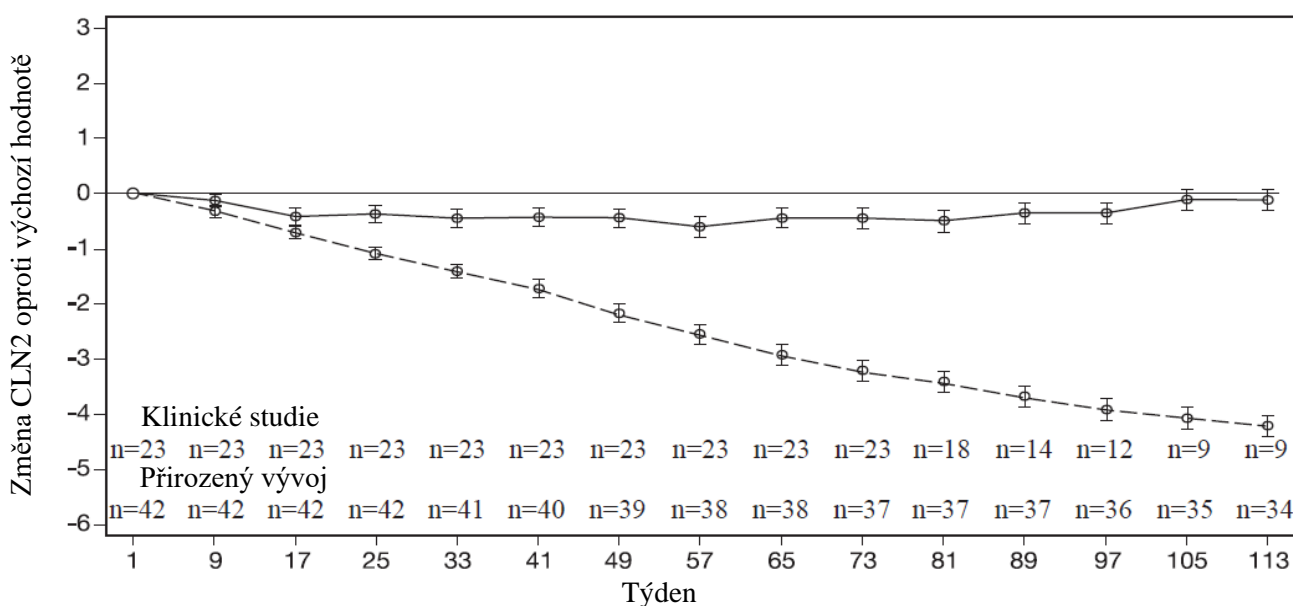
^a Rychlost poklesu u pacienta za 48 týdnů: (výchozí skóre CLN2 – poslední skóre CLN2) / (uplynulý čas v jednotkách 48 týdnů)

^b Hodnota p na základě jednovzorkového T-testu porovnávajícího rychlost poklesu s hodnotou 2

^c Pozitivní odhady označují klinické zhoršení; negativní odhady označují klinické zlepšení

V probíhající studii 190-202 (k 3. červnu 2016) rychlost poklesu u pacientů léčených přípravkem Brineura v porovnání s kontrolní skupinou s přirozeným vývojem (n=42 pacientů) i nadále ukazuje trvalost léčebného efektu (viz obrázek 2).

Obrázek 2: Změna střední hodnoty skóre oproti výchozí hodnotě (kontrolní skupina s přirozeným vývojem onemocnění vs. pacienti léčení přípravkem Brineura, 300 mg jednou za dva týdny)



Svislé úsečky představují standardní chybu střední hodnoty

Plná čára: klinické studie 190-201 a 190-202

Přerušovaná čára: kontrolní skupina s přirozeným vývojem onemocnění 190-901

Skóre vidění a záchvatů v kombinaci se skóre CLN2 (jazykové a motorické oblasti) zůstává stabilní. Volumetrická měření MRI ukazují sníženou rychlost ztráty.

Pediatrická populace

Je důležité zahájit léčbu u dětí co nejdříve, i když pacienti mladší 3 let nebyli do pivotní studie zařazeni.

Studie 190-203 je probíhající otevřená klinická studie hodnotící bezpečnost a účinnost u pacientů od narození do věku 18 let. Dávkování vycházelo z analýzy rozdílů v hodnotách hmotnosti mozku u dětí mladších 3 let. Výsledky bezpečnosti u mladších pacientů se doposud zdají být v souladu

s bezpečnostním profilem pozorovaným u starších pacientů. V současné době nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s přípravkem Brineura u dětí mladších 2 let (viz bod 4.8).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Brineura u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u CLN2 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Výjimečné okolnosti

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti cerliponasy alfa byly hodnoceny u pacientů s CLN2, kteří dostávali intracerebroventrikulární infuze 300 mg po dobu přibližně 4,5 hodiny jednou za dva týdny.

Všechny farmakokinetické parametry byly podobné po počáteční infuzi v den 1 a následujících infuzích v týdnu 5 a týdnu 13, což naznačuje, že při podávání dávky 300 mg jednou za dva týdny nedochází k žádné zjevné akumulaci nebo časově podmíněné farmakokinetice cerliponasy alfa v mozkomíšním moku nebo plazmě. Farmakokinetické parametry v mozkomíšním moku byly hodnoceny u 17 pacientů a jsou shrnuty níže v tabulce 5. Farmakokinetika cerliponasy alfa v plazmě byla hodnocena u 13 pacientů a byl zjištěn medián $T_{max} = 12$ hodin (od začátku infuze), střední hodnota $C_{max} = 1,39 \mu\text{g/ml}$ a střední hodnota $AUC_{0-t} = 24,1 \mu\text{g.h/ml}$. Nebyl zjevný žádný účinek ADA v séru nebo mozkomíšním moku na farmakokinetiku v plazmě nebo mozkomíšním moku.

Tabulka 5: Farmakokinetické vlastnosti po první intracerebroventrikulární infuzi (přibližné trvání 4 hodiny) 300 mg cerliponasy alfa do mozkomíšního moku

Parametr	Mozkomíšní mok (n=17) Střední hodnota (SD)
T_{max}^* , h	4,50 [4,25; 5,75]
C_{max} , $\mu\text{g/ml}$	1490 (942)
AUC_{0-t} , $\mu\text{g.h/ml}$	9510 (4130)
V_z , ml	435 (412)
CL, ml/h	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, h	7,35 (2,90)

* T_{max} vyjádřená jako čas od začátku přibližně 4hodinové infuze a prezentovaná jako medián [min, max], která se vyskytla v prvním časovém bodě odběru vzorků po infuzi

Distribuce

Odhadovaný objem distribuce cerliponasy alfa po intracerebroventrikulární infuzi 300 mg ($V_z = 435$ ml) překračuje typický objem mozkomíšního moku (100 ml), což naznačuje distribuci mimo mozkomíšní mok. Vysoké poměry mozkomíšního moku k plazmě u C_{max} a AUC_{0-t} (přibližně 1000, respektive 400) naznačují, že většina aplikované cerliponasy alfa zůstává lokalizována v rámci centrálního nervového systému. Neočekává se, že by intracerebroventrikulární podávání cerliponasy alfa vedlo k terapeutickým koncentracím v oku, vzhledem k omezenému přístupu z mozkomíšního moku do dotčených buněk sítnice a přítomnosti hematoretinální bariéry.

Eliminace

Cerliponasa alfa je bílkovina a očekává se, že bude metabolicky rozkládána prostřednictvím hydrolyzy peptidů. Neočekává se tudíž, že by farmakokinetické vlastnosti cerliponasy alfa ovlivňovala zhoršená funkce jater.

Renální eliminace cerliponasy alfa je považována za méně významnou cestu vylučování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Omezené předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti byly vygenerovány ze studií toxicity jedné dávky u opic a studií s opakovanými dávkami u jezevčků v modelu klasické pozdní dětské neuronální ceroidní lipofuscinózy typu 2. Tento model onemocnění primárně sloužil k prozkoumání farmakodynamických a farmakokinetických vlastností cerliponasy alfa, ale také se zaměřoval na zhodnocení toxicity této látky. Výsledky těchto studií u jezevčků ovšem nemohou spolehlivě predikovat bezpečnost u člověka, protože schéma aplikace infuzí cerliponasy alfa bylo odlišné a vysoce variabilní i v rámci dané studie vzhledem k obtížím se zavedeným katetrizačním systémem a značným hypersenzitivním reakcím. Tato zkoumání navíc zahrnovala jen velmi malý počet zvířat, většinou testovala skupiny s jednou dávkou a postrádala odpovídající kontrolní mechanismy. Neklinický vývoj je tudíž s ohledem na klinickou bezpečnost cerliponasy alfa neprůkazný. Hodnocení genotoxicity, kancerogenity a reprodukční toxicity nebyla provedena.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Brineura infuzní roztok a proplachovací roztok

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Chlorid draselný
Hexahydrát chloridu hořečnatého
Dihydrát chloridu vápenatého
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Rozmrazený přípravek Brineura a proplachovací roztok je nutno ihned použít. Léčivý přípravek se musí vyjmout z neotevřených injekčních lahviček bezprostředně před použitím. Pokud okamžité použití není možné, je nutno neotevřené injekční lahvičky s přípravkem Brineura nebo proplachovacím roztokem uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) a použít do 24 hodin.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu až 12 hodin při pokojové teplotě (19 °C – 25 °C). Z mikrobiologického hlediska mají být otevřené injekční lahvičky nebo léčivý přípravek uchovávaný v injekčních stříkačkách použity ihned. Pokud nejsou použity ihned, jsou doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte ve svislé poloze v mrazničce (-25 °C až -15 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Převoz injekčních lahviček

Převázejte a distribuujte zmrazené (-85 °C až -15 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balení

Brineura infuzní roztok a proplachovací roztok

Injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (butylkaučuk), odtrhovací víčko (polypropylen) a krimpovací víčko (hliník). Přípravek Brineura má zelené odtrhovací víčko a proplachovací roztok má žluté odtrhovací víčko.

Velikost balení:

Jedno balení obsahuje dvě injekční lahvičky, každá obsahující 150 mg cerliponasy alfa v 5 ml infuzního roztoku; a jedna injekční lahvička, obsahující 5 ml proplachovacího roztoku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Brineura je nutno podávat pomocí infuzních součástí, které jsou chemicky a fyzikálně kompatibilní s podávaným přípravkem Brineura a proplachovacím roztokem. K aplikaci přípravku Brineura je nutno použít zařízení pro intracerebroventrikulární přístup označené značkou CE a jednorázové součásti uvedené níže nebo ekvivalentní součásti.

Přípravek Brineura je kompatibilní se zařízeními pro intracerebroventrikulární přístup vyrobenými ze silikonové kopule se základnou z nerezové oceli nebo polypropylenu, která je připojena k silikonovému katétru.

Přípravek Brineura je kompatibilní s jednorázovými infuzními součástmi vyrobenými z PVC, PVC (ne-DEHP) polyethylenu, polyethersulfonu (PES), polypropylenu (PP) a PTFE.

Příprava pro aplikaci přípravku Brineura a proplachovacího roztoku

Ke správnému podání přípravku Brineura a proplachovacího roztoku jsou nutné následující součásti (nejsou součástí balení) (viz obrázek 1 v bodě 4.2). Všechny infuzní součásti musí být sterilní. Přípravek Brineura a proplachovací roztok jsou dodávány a uchovávány zmrazené (viz bod 6.4).

- Programovatelná injekční pumpa s odpovídajícím rozsahem aplikace, přesností rychlosti aplikace a alarmy pro nesprávnou aplikaci nebo okluzi. Pumpu musí být možno naprogramovat tak, aby léčivý přípravek aplikovala konstantní rychlostí 2,5 ml/h.
- Dvě jednorázové injekční stříkačky kompatibilní s pumpou. Doporučují se stříkačky o objemu 10 až 20 ml.
- Dvě jednorázové hypodermické injekční jehly (21 G; 25,4 mm).
- Jedna jednorázová infuzní souprava. V případě potřeby lze přidat prodlužovací hadičku. Doporučuje se délka 150 cm až 206 cm (ne více než 400 cm) a vnitřní průměr 0,1 cm.
- Je nutný in-line filtr 0,2 µm. In-line filtr může být nedílnou součástí infuzní soupravy. Má být umístěn co nejbližší portové jehly.
- Portová jehla se speciálním zkoseným hrotem (non-coring) o velikosti 22 G nebo menší a doporučené délce 16 mm. Viz doporučení výrobce zařízení pro intracerebroventrikulární přístup ohledně portové jehly.
- Jedna prázdná sterilní jednorázová injekční stříkačka (k odběru mozkomíšního moku za účelem ověření průchodnosti).

Rozmrazení přípravku Brineura a proplachovacího roztoku

Injekční lahvičky s roztokem přípravku Brineura a injekční lahvičku s proplachovacím roztokem rozmrazujte při pokojové teplotě po dobu přibližně 60 minut. **Nerozmrazujte** ani **neohřívajte** injekční lahvičky žádným jiným způsobem. **Netřepejte** injekčními lahvičkami. V průběhu rozmrazování se bude objevovat kondenzace. Doporučuje se rozmrazovat injekční lahvičky mimo krabičku.

Přípravek Brineura a proplachovací roztok je nutno zcela rozmrazit a ihned použít (viz bod 6.3).

Injekční lahvičky znovu **nezmrazujte** ani nezmrazujte injekční stříkačky obsahující přípravek Brineura nebo proplachovací roztok.

Zkontrolujte rozmrazené injekční lahvičky s přípravkem Brineura a proplachovacím roztokem

Zkontrolujte injekční lahvičky, abyste se ujistili, že jsou zcela rozmrazené. Roztok přípravku Brineura má být čirý až slabě opalescentní a bezbarvý až světle žlutý. Injekční lahvičky s přípravkem Brineura mohou občas obsahovat tenká průsvitná vlákna nebo neprůhledné částice. Tyto přirozeně se vyskytující částice jsou cerliponasa alfa. Tyto částice se odstraní in-line filtrem 0,2 µm, aniž by to mělo zjištělný účinek na čistotu nebo sílu přípravku Brineura.

Proplachovací roztok může obsahovat částice, které se po úplném rozmrazení injekční lahvičky rozpustí. Proplachovací roztok má být čirý a bezbarvý.

Nepoužívejte přípravek, pokud jsou roztoky nesprávně zbarvené nebo pokud jsou v roztocích jiné cizí částice.

Natáhněte přípravek Brineura

Označte jednu nepoužitou sterilní stříkačku štítkem „Brineura“ a připojte injekční jehlu. Z obou injekčních lahviček s přípravkem Brineura odstraňte zelená odtrhovací víčka. Aseptickou technikou natáhněte objem roztoku přípravku Brineura dle požadované dávky (viz tabulka 1 v bodě 4.2) do sterilní injekční stříkačky označené štítkem „Brineura“. Přípravek Brineura neřed'te. Přípravek Brineura nemíchejte s jiným léčivým přípravkem. Jehlu a prázdné injekční lahvičky zlikvidujte dle místních požadavků.

Natáhněte proplachovací roztok

Určete potřebný objem proplachovacího roztoku, aby se zajistila úplná aplikace přípravku Brineura do mozkových komor. Vypoč'tete proplachovací objem sečtením plicního objemu všech infuzních součástí, včetně zařízení pro intracerebroventrikulární přístup.

Označte jednu nepoužitou sterilní stříkačku štítkem „proplachovací roztok“ a připojte injekční jehlu. Z injekční lahvičky s proplachovacím roztokem odstraňte žluté odtrhovací víčko. Aseptickou technikou natáhněte odpovídající množství proplachovacího roztoku z injekční lahvičky do nové sterilní injekční stříkačky označené štítkem „proplachovací roztok“. Jehlu a injekční lahvičku se zbývajícím roztokem zlikvidujte dle místních požadavků.

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1192/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. května 2017
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive, Novato
94949
USA

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Brineura na trh v každém členském státu (MS) musí mít držitel rozhodnutí o registraci (MAH) schválený obsah a formát edukačních materiálů včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších aspektů programu příslušným vnitrostátním orgánem (NCA). Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Brineura uveden na trh, byl všem zdravotníkům, u kterých se předpokládá, že budou s přípravkem manipulovat/přípravek podávat, poskytnut edukační program (tj. příručka o dávkování a podávání přípravku), mající za cíl předcházet významnému identifikovanému riziku problémů s prostředkem (infekce/ucpání/dislokace) nebo je minimalizovat, a obsahující informace:

- jak přípravek Brineura uchovávat;
- o komplikacích souvisejících s prostředkem (tj. o infekcích, úniku z prostředku a/nebo jeho závadě; neporušenost prostředku musí potvrdit neurochirurg);
- o způsobu přípravy přípravku Brineura a proplachovacího roztoku;
- podrobný popis postupu u intracerebroventrikulární infuze přípravku Brineura a podání proplachovacího roztoku (po dokončení infuze přípravku Brineura);
- jak monitorovat pacienty, jimž je přípravek Brineura podáván.

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Studie 190-504. Za účelem hodnocení dlouhodobé bezpečnosti cerliponasy alfa včetně výskytu závažných hypersenzitivních reakcí a anafylaktických reakcí má držitel rozhodnutí o registraci předložit výsledky studie vycházející z dostatečného počtu zdrojových dat získaných z registru pacientů s neuronální ceroid-lipufuscinózou typu 2 (CLN2).	Jako součást každoročního opakovaného hodnocení mají být předloženy výroční zprávy
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Studie 190-203. Za účelem dalšího hodnocení účinnosti léčby ve smyslu zpomalení zhoršování klinické škály týkající se motorické poruchy a poruchy řeči u CLN2 a za účelem dalšího hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti cerliponasy alfa předloží držitel rozhodnutí o registraci výsledky studie 190-203 provedené u alespoň 5 pacientů mladších 2 let.	Únor 2023

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Brineura 150 mg infuzní roztok
cerliponasum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Injekční lahvička přípravku Brineura obsahuje cerliponasum alfa 150 mg v roztoku o objemu 5 ml (30 mg/ml)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky přípravku Brineura a proplachovacího roztoku:
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Chlorid draselný
Hexahydrát chloridu hořečnatého
Dihydrát chloridu vápenatého
Voda pro injekci

Další informace viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok
150 mg/5 ml
Dvě 5ml lahvičky přípravku Brineura infuzní roztok
Jedna 5ml lahvička proplachovacího roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití
Rozmrazte při pokojové teplotě a ihned použijte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intracerebroventrikulární podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

Otevřené injekční lahvičky nebo přípravek v injekčních stříkačkách je nutno ihned použít. Doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte ve svislé poloze v mrazničce (-25 °C až -15 °C).
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Přeppravujte a distribuujte zmrazené (-85 °C až -15 °C).

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/17/1192/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**LAHVIČKA** (Brineura infuzní roztok)**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Brineura 150 mg infuzní roztok
cerliponasum alfa
Intracerebroventrikulární podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

150 mg/5 ml

6. JINÉ

Před použitím rozmrazte.
Přípravek Brineura podejte před proplachovacím roztokem.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA (proplachovací roztok)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Proplachovací roztok pro přípravek Brineura
Intracerebroventrikulární podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

6. JINÉ

Před použitím rozmrazte.
Proplachovací roztok podejte po přípravku Brineura.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Brineura 150 mg infuzní roztok cerliponasum alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než Vy nebo Vaše dítě dostanete tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Brineura a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vy nebo Vaše dítě dostanete přípravek Brineura
3. Jak se přípravek Brineura podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Brineura uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Brineura a k čemu se používá

Přípravek Brineura obsahuje léčivou látku cerliponasa alfa, která patří do skupiny léků známých jako enzymové substituční terapie. Používá se k léčbě pacientů s neuronální ceroidní lipofuscinózou typu 2 (CLN2), která je známá také jako deficit tripeptidylpeptidázy-1 (TPP1).

Lidé s CLN2 nemají žádný enzym zvaný TPP1 nebo ho mají příliš málo, což způsobuje hromadění takzvaných lyzozomálních strádavých látek. U lidí s CLN2 se tyto látky hromadí v určitých částech těla, zejména v mozku.

Jak přípravek Brineura funguje

Tento léčivý přípravek nahrazuje chybějící enzym TPP1, což minimalizuje hromadění lyzozomálních strádavých látek. Tento léčivý přípravek přispívá ke zpomalení progresu (postupu) onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vy nebo Vaše dítě dostanete přípravek Brineura

Nesmíte dostávat přípravek Brineura

- jestliže Vy nebo Vaše dítě máte život ohrožující alergické reakce na látku cerliponase alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6) a k reakcím nadále dochází, když je cerliponasa alfa znovu podána;
- jestliže Vy nebo Vaše dítě máte implantované zařízení k odvádění přebytečné tekutiny z mozku;
- jestliže Vy nebo Vaše dítě aktuálně vykazujete známky infekce zařízení nebo problémů se zařízením. Jakmile budou infekce nebo problémy se zařízením vyřešeny, lékař může rozhodnout o pokračování léčby.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vy nebo Vaše dítě dostanete přípravek Brineura, se poraďte se svým lékařem.

- U Vás nebo u Vašeho dítěte se mohou vyskytnout problémy s implantovaným zařízením, které se používá při léčbě přípravkem Brineura (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“), včetně infekce nebo selhání zařízení. Znamky, které naznačují, že u Vás nebo Vašeho dítěte mohlo dojít k infekci, zahrnují horečku, bolest hlavy, ztuhlost krku, citlivost na světlo, pocit na zvracení, zvracení a změnu duševního stavu. Znamky problémů se zařízením zahrnují otok, zarudnutí pokožky hlavy, únik tekutiny ze zařízení a vyklenutí pokožky hlavy. Léčba může být přerušena, pokud je nutno zařízení vyměnit nebo dokud se infekce nevyhlídí. Za 4 roky používání může být nutné zařízení pro přístup vyměnit, o čemž rozhodne lékař. Pokud máte jakékoli otázky týkající se zařízení, poraďte se se svým lékařem.
- Při používání tohoto léčivého přípravku se mohou vyskytnout život ohrožující alergické reakce (anafylaktické reakce). Lékař bude sledovat, zda se u Vás nebo Vašeho dítěte neobjeví příznaky život ohrožujících alergických reakcí, jako jsou kopřivka, svědění nebo zarudnutí, otok rtů, jazyka a/nebo hrdla, třesavka, zrychlený srdeční rytmus, dušnost, chrapot, zmodrání konečků prstů nebo rtů, nízké svalové napětí, mdloba, průjem nebo inkontinence (samovolný únik moči). Pokud se objeví tyto příznaky, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.
- Lékař Vám nebo Vašemu dítěti zkontroluje tepovou frekvenci, tlak krve, dechovou frekvenci a teplotu před léčbou, v jejím průběhu a po jejím skončení. Lékař může rozhodnout o dalším sledování, pokud je potřeba.
- Každých 6 měsíců lékař zkontroluje, zda nedochází k abnormálním elektrickým aktivitám srdce (EKG). Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte v minulosti vyskytly problémy se srdcem, bude lékař nebo zdravotní sestra sledovat činnost srdce v průběhu každé infuze.
- Lékař může odeslat vzorky mozkové tekutiny ke kontrole, zda nevykazuje známky infekce.
- Tento přípravek nebyl podáván pacientům s pokročilým onemocněním na začátku léčby ani dětem mladším 2 let. Lékař s Vámi prodiskutuje, zda je pro Vás nebo Vaše dítě vhodná léčba přípravkem Brineura.

Další léčivé přípravky a přípravek Brineura

Informujte svého lékaře o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než budete tímto přípravkem léčena.

V těhotenství léčbu tímto přípravkem nemáte dostávat, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda tento přípravek může poškodit nenarozené dítě.

Tento přípravek nemáte dostávat, pokud kojíte. Není známo, zda je tento přípravek u člověka vylučován do mateřského mléka.

Není známo, zda tento přípravek ovlivňuje plodnost u člověka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, zda tento přípravek ovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje. Poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Brineura obsahuje sodík a draslík

Tento léčivý přípravek obsahuje 17,4 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,87 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné injekční lahvičce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

3. Jak se přípravek Brineura podává

Vy nebo Vaše dítě budete muset podstoupit operaci, při které se implantuje zařízení pro podávání tohoto přípravku. Zařízení napomáhá léčivému přípravku dosáhnout konkrétní část mozku.

Tento přípravek bude podávat lékař se znalostí podávání léků intracerebroventrikulární cestou (infuzí do tekutiny v mozku) v nemocnici nebo na klinice.

Tento přípravek nebyl podáván pacientům mladším 2 let nebo starším 8 let (na začátku klinického hodnocení). Jsou k dispozici omezené zkušenosti u několika pacientů ve věku 2 let.

Doporučená dávka tohoto přípravku vychází z Vašeho věku nebo věku Vašeho dítěte a bude podávána jednou za dva týdny následovně:

- od narození do < 6 měsíců: 100 mg
- 6 měsíců až < 1 rok: 150 mg
- 1 rok až < 2 roky: 200 mg (první 4 dávky), 300 mg (všechny ostatní dávky)
- ≥ 2 roky: 300 mg

Lékař může upravit Vaši dávku nebo dávku Vašeho dítěte nebo dobu, po kterou je lék podáván, pokud infuze nebude dobře snášena, dojde k alergické reakci nebo bude existovat možnost zvýšení tlaku v mozku.

Lék je pomalu podáván implantovaným zařízením. Po podání léku bude podána krátká infuze roztoku k vypláchnutí přípravku Brineura z infuzního vybavení, aby se do mozku dostala celá dávka. Lék a roztok budou podávány po dobu přibližně 2 až 4 hodin a 30 minut v závislosti na velikosti Vaší dávky nebo dávky Vašeho dítěte. V závislosti na Vaší odpovědi během léčby může lékař snížit dávku nebo rychlost infuze.

Lékař může před každou léčbou tímto přípravkem Vám nebo Vašemu dítěte podat léky, jako jsou antipyretika ke snížení horečky nebo antihistaminika pro tlumení alergických reakcí, ke zmírnění nežádoucích účinků, které se mohou vyskytnout během léčby nebo krátce po ní.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytnou některé z následujících nežádoucích účinků, ihned se obraťte na svého lékaře nebo zdravotní sestru:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí):

- křeče (epileptické záchvaty)
- reakce v průběhu podávání přípravku nebo krátce po něm, jako jsou kopřivka, svědění nebo zarudnutí, otok rtů, jazyka a/nebo hrdla, dušnost, chrapot, zmodrání konečků prstů nebo rtů, nízké svalové napětí, mdloba nebo inkontinence (samovolný únik moči)

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí):

- bakteriální infekce související se zařízením
- závažná alergická reakce (anafylaktické reakce)

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- zánět mozku (meningitida) v důsledku infekce související se zařízením

Tento přípravek může vyvolat další nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 lidí):

- horečka
- zvracení
- podrážděnost
- bolest hlavy
- zvýšená nebo snížená koncentrace bílkoviny v mozkové tekutině zjištěná laboratorním monitorováním
- abnormální výsledky elektrické aktivity srdce (EKG)
- zvýšený počet buněk v mozkomíšním moku zjištěný laboratorním monitorováním
- infekce nosu nebo krku (nachlazení)
- problém s jehlou (infuzní jehla vypadne z implantovaného zařízení)

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí):

- pomalejší srdeční tep
- zařízení nefunguje správně kvůli zablokování zjištěnému při přípravě na infuzi
- bolest
- vyrážka
- kopřivka
- klesání hlavy (brada spadne k hrudníku)
- bolest břicha
- netěsnost zařízení
- puchýře v ústech nebo na jazyku
- otok nebo zarudnutí očního víčka a očního bělma (zánět spojivek)
- nervozita
- žaludeční nebo střevní potíže

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit):

- zařízení je přemístěno a nefunguje správně při přípravě na infuzi

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Brineura uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte ve svislé poloze v mrazničce (-25 °C až -15 °C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přeppravujte a distribuujte zmrazené (-85 °C až -15 °C).

Rozmrazený přípravek Brineura a proplachovací roztok je nutno ihned použít. Tento přípravek se musí vyjmout z neotevřených injekčních lahviček bezprostředně před použitím. Pokud okamžité použití není možné, je nutno neotevřené injekční lahvičky s přípravkem Brineura nebo proplachovacím roztokem uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C) a použít do 24 hodin.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu až 12 hodin při pokojové teplotě (19 °C – 25 °C). Z mikrobiologického hlediska mají být otevřené injekční lahvičky nebo léčivý přípravek uchovávaný v injekčních stříkačkách použity ihned. Pokud nejsou použity ihned, jsou doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím v odpovědnosti uživatele.

Za uchování přípravku Brineura je zodpovědný lékař nebo lékárník. Ti také zodpovídají za správnou likvidaci nepoužitelného přípravku Brineura.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Brineura obsahuje

- Léčivou látkou je cerliponasum alfa. Injekční lahvička přípravku Brineura obsahuje cerliponasum alfa 150 mg v roztoku o objemu 5 ml. Jeden ml infuzního roztoku obsahuje cerliponasum alfa 30 mg.
- Dalšími složkami přípravku Brineura infuzní roztok a proplachovací roztoku jsou: heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, chlorid draselný, hexahydrát chloridu hořečnatého, dihydrát chloridu vápenatého, voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Brineura obsahuje sodík a draslík“)

Jak přípravek Brineura vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Brineura a proplachovací roztok jsou infuzní roztoky. Infuzní roztok přípravku Brineura je čirý až slabě opalescentní, bezbarvý až světle žlutý a občas může obsahovat tenká průsvitná vlákna nebo neprůhledné částice. Proplachovací roztok je čirý a bezbarvý.

Velikost balení: Jedno balení obsahuje dvě injekční lahvičky přípravku Brineura infuzní roztok a jednu injekční lahvičku proplachovacího roztoku, každá obsahuje 5 ml roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

PŘÍLOHA IV

DŮVODY PRO JEDNO DALŠÍ POTVRZENÍ REGISTRACE

Důvody pro jedno další potvrzení registrace

Na základě dat získaných od udělení rozhodnutí o registraci výbor CHMP potvrzuje, že poměr přínosů a rizik přípravku Brineura zůstává pozitivní, z následujících důvodů však považuje za nutné další potvrzení registrace:

V rámci úvodní registrace za výjimečných okolností bylo jako zvláštní povinnost (SOB) stanoveno provedení poregistrační studie účinnosti (studie 190-203). V době podání závěrečné zprávy o studii CSR je nutné předložit podrobné posouzení úplnosti dat, především podrobné posouzení dat o účinnosti a bezpečnosti u pacientů mladších než 2 roky. To bude zahrnovat vhodnost aktuálních doporučení k dávkování s ohledem na účinnost a bezpečnost u mladších dětí (mladších než 3 roky) při zvážení dostupných FK dat.

Druhé potvrzení registrace je nutné kvůli nesplněné povinnosti SOB, tj. nedokončené poregistrační studii účinnosti (studie 190-203).