

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Brineura 150 mg infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 hætteglas Brineura indeholder 150 mg cerliponase alfa* i 5 ml infusionsvæske.

1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 30 mg cerliponase alfa.

*produceret i mammaie ovarieceller fra kinesisk hamster.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

1 hætteglas indeholder 17,4 mg natrium i 5 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Klar til let opaliserende og farveløs til lysegul opløsning, der ind imellem kan indeholde tynde, gennemsigtige fibre eller uigennemsigtige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Brineura er indiceret til behandling af sygdommen neuronal ceroidlipofuscinosis type 2 (CLN2), også kaldet tripeptidylpeptidase 1 (TPP1) mangel.

4.2 Dosering og administrationsmetode

Brineura må kun administreres af en uddannet lægefaglig sundhedsperson med kendskab til intracerebroventrikulær administration i sundhedsprofessionelle omgivelser.

Dosering

Den anbefalede dosis er 300 mg cerliponase alfa administreret en gang hver anden uge som intracerebroventrikulær infusion.

Der anbefales lavere doser til patienter under 2 år. Se afsnittet om den pædiatriske population.

Der anbefales præmedicinering med antihistaminer med eller uden antipyretika til patienterne 30 til 60 minutter inden start på infusionen.

Kontinuerlig langtidsbehandling skal kontrolleres regelmæssigt med klinisk evaluering for at vurdere, om de kliniske fordele lader til at opveje de potentielle risici for de individuelle patienter.

Dosisjusteringer

Det kan være nødvendigt at overveje at justere dosis for patienter, der ikke kan tolerere infusionen. Dosis kan reduceres med 50 %, og/eller infusionshastigheden kan sættes ned.

Hvis infusionen afbrydes pga. en overfølsomhedsreaktion, skal den genstartes ved en ca. halvt så hurtig infusionshastighed, som hastigheden var på det tidspunkt, hvor overfølsomhedsreaktionen indtraf.

Infusionen skal afbrydes og/eller hastigheden nedsættes hos patienter, som efter den behandlende læges skøn har muligt øget intrakranielt tryk under infusionen, som antydtes af symptomer såsom hovedpine, kvalme, opkastning eller nedsat bevidsthedstilstand. Disse forholdsregler er især vigtige hos patienter under 3 år.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Brineura hos børn under 3 år gamle, er endnu ikke klarlagt. Der er begrænsede data tilgængelige for børn under 2 år, og der er ingen tilgængelige data for børn under 2 år (se pkt. 5.1). Den foreslåede dosering for børn under 2 år er blevet anslået baseret på hjernemasse.

Behandling af Brineura blev påbegyndt hos børn 2 til 8 år gamle i kliniske forsøg. Der er begrænsede data for patienter over 8 år gamle. Behandling skal baseres på fordele og risici for den individuelle patient efter lægens skøn.

Den valgte dosering for patienten er baseret på alder på behandlingstidspunkt og skal justeres i overensstemmelse hermed (se tabel 1). Hos patienter under 3 år er den anbefalede dosis i overensstemmelse med den dosering, der blev anvendt i det igangværende kliniske forsøg 190-203 (se pkt. 5.1).

Tabel 1: Dosis og volumen af Brineura

Aldersgrupper	Total dosis der administreres hver anden uge (mg)	Volumen af Brineura-opløsning (ml)*
Fra fødsel til < 6 måneder	100	3,3
6 måneder til < 1 år	150	5
1 år til < 2 år	200 (første 4 doser) 300 (efterfølgende doser)	6,7 (første 4 doser) 10 (efterfølgende doser)
Fra 2 år	300	10

Administrationsmetode

Intracerebroventrikulær anvendelse.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet
Anvendelse af aseptisk teknik skal overholdes strengt under forberedelse og administration

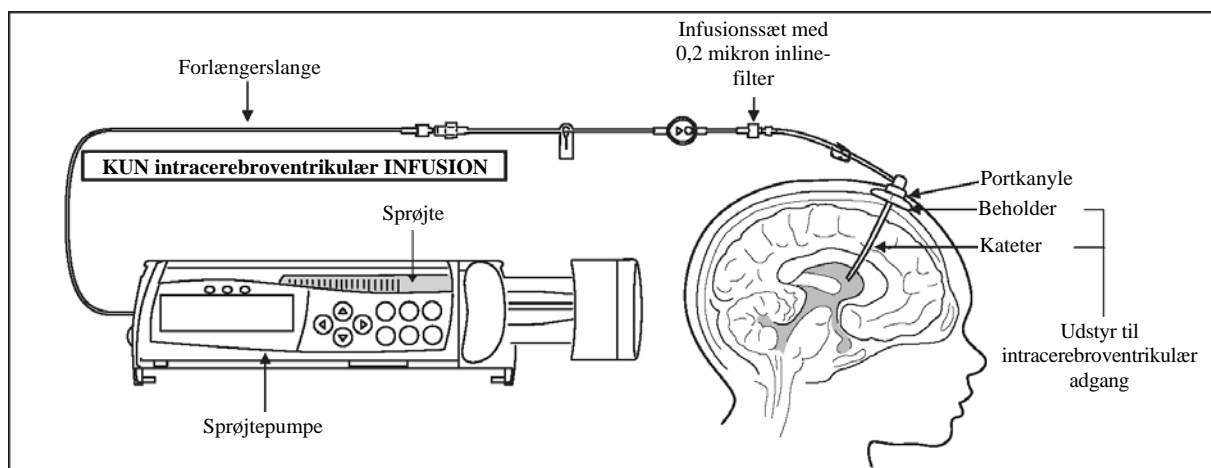
Brineura administreres i cerebrospinalvæsken (CSF) som infusion via en kirurgisk implanteret beholder og et kateter (udstyr til intracerebroventrikulær adgang). Udstyret til intracerebroventrikulær adgang skal implanteres inden den første infusion. Det implanterede udstyr til intracerebroventrikulær adgang skal passe til at skabe adgang til hjerneventriklen mhp. terapeutisk administration.

Efter infusion af Brineura skal der anvendes en beregnet volumen skyllevæske til at gennemskylle infusionskomponenterne ud, herunder udstyret til intracerebroventrikulær adgang, så lægemidlet indgives helt, og så udstyret til intracerebroventrikulær adgang holdes åbent (se pkt. 6.6). Hætteglassene med Brineura og skyllevæske skal optøes inden administration. Infusionshastigheden for lægemidlet og skyllevæske er 2,5 ml/time. Den samlede infusionstid, herunder lægemidlet og den påkrævede volumen skyllevæske, er ca. 2 til 4,5 time, afhængigt af administreret dosis og volumen.

Intracerebroventrikulær infusion af Brineura

Brineura skal administreres **inden** skyllevæsken.

1. Mærk infusionsslangen med ”Kun til intracerebroventrikulær infusion”.
2. Sæt sprøjten med Brineura på forlængerslangen, hvis en sådan anvendes. Ellers skal sprøjten sættes på infusionssættet. Infusionssættet skal være forsynet med et 0,2 µm inline-filter. Se figur 1.
3. Prime infusionskomponenterne med Brineura.
4. Undersøg patientens hovedbund for tegn på læk eller fejl ved udstyret til intracerebroventrikulær adgang og for potentiel infektion. Brineura må ikke administreres, hvis der er tegn og symptomer på akut lækage i udstyret til intracerebroventrikulær adgang, fejl i udstyret eller udstyrsrelateret infektion (se pkt. 4.3 og 4.4).
5. Forbered hovedbunden til intracerebroventrikulær infusion vha. aseptisk teknik ifølge institutionens standardprocedurer.
6. Før portkanylen ind i udstyret til intracerebroventrikulær adgang.
7. Sæt en separat, tom, steril sprøjte (ikke større end 3 ml) på portkanylen. Træk 0,5 ml til 1 ml CSV ud for at kontrollere åbenhed i udstyret til intracerebroventrikulær adgang.
 - **CSV må ikke returneres til udstyret til intracerebroventrikulær adgang.** Der skal rutinemæssigt sendes CSV-prøver til infektionsmonitorering (se pkt. 4.4).
8. Slut infusionssættet til portkanylen (se figur 1).
 - Fikser komponenterne ifølge institutionens standardprocedurer.
9. Anbring sprøjten med Brineura i sprøjtepumpen og programmer pumpen til at levere med en infusionshastighed på 2,5 ml i timen.
 - Programmer pumpens alarmer til at udløses ved de mest følsomme indstillinger for tryk-, hastigheds- og volumengrænser. Se flere oplysninger i brugervejledningen fra producenten af sprøjtepumpen.
 - **Lægemidlet må ikke administreres som bolus eller administreres manuelt.**
10. Initier infusion af Brineura ved en hastighed på 2,5 ml pr. time.
11. Undersøg periodisk infusionssystemet under infusionen for tegn på lækage eller fejl under tilføring.
12. Bekræft, at Brineura-sprøjten i sprøjtepumpen er tom, når infusionen er færdig. Kobl den tomme sprøjte fra pumpen og slangen. Kassér den tomme sprøjte i henhold til lokale bestemmelser.



Figur 1: Opsætning af infusionssystemet

Intracerebroventrikulær infusion af skyllevæsken

Skyllevæsken skal administreres **efter**, at Brineura-infusionen er færdig.

1. Slut sprøjten med den beregnede volumen skyllevæske til infusionskomponenterne (se pkt. 6.6).
2. Anbring sprøjten med skyllevæske i sprøjtepumpen og programmer pumpen til at levere med en infusionshastighed på 2,5 ml i timen.
 - Programmer pumpens alarmer til at udløses ved de mest følsomme indstillinger for tryk-, hastigheds- og volumengrænser. Se flere oplysninger i brugervejledningen fra producenten af sprøjtepumpen.
 - **Skyllevæsken må ikke administreres som bolus eller administreres manuelt.**
3. Initier infusion af skyllevæske ved en hastighed på 2,5 ml pr. time.
4. Undersøg periodisk infusionskomponenterne under infusionen for tegn på lækage eller fejl under tilføring.
5. Efterprøv at sprøjten med skyllevæske i sprøjtepumpen er tom, når infusionen er færdig. Adskil den tomme sprøjte fra pumpen og infusionsslangen.
6. Fjern portkanylen. Tryk let på infusionsstedet og kom bandage på ifølge institutionens standardprocedurer.
7. Bortskaf infusionskomponenterne, kanylerne, ikke anvendte væsker og andet affaldsmateriale ifølge lokale bestemmelser.

For vejledninger om forberedelse af Brineura skylleopløsninger inden indgift, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Livstruende, anafylaktisk reaktion på det aktive stof eller et af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, hvis genadministration mislykkes (se pkt. 4.4).

CLN2-patienter med ventriculoperitoneal shunt.

Brineura må ikke administreres, så længe der er tegn på akut lækage eller fejl ved udstyret til intracerebroventrikulær adgang eller udstyrsrelateret infektion (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Udstyrsrelaterede komplikationer

Brineura skal administreres vha. aseptisk teknik for at mindske infektionsrisikoen. Der er observeret udstyrsrelateret infektion ved intracerebroventrikulær adgang, herunder subkliniske infektioner og meningitis, hos patienter, der blev behandlet med Brineura (se pkt. 4.8). Meningitis kan have følgende symptomer: feber, hovedpine, nakkestivhed, lysfølsomhed, kvalme, opkastning og ændret mental tilstand. Der skal rutinemæssigt sendes CSV-prøver til analyse for at detektere subklinisk, udstyrsrelateret infektion. I kliniske studier blev der givet antibiotika, udstyret til intracerebroventrikulær adgang blev udskiftet, og Brineura-behandlingen blev fortsat.

Sundhedspersonalet skal inden hver infusion undersøge hovedbunden for hudskader for at sikre, at udstyret til intracerebroventrikulær adgang ikke kompromitteres. De almindelige tegn på lækage og fejl ved udstyret omfatter hævelse, erytem af hovedbunden, ekstravasation af væske eller udbuling af hovedbunden rundt om eller over udstyret til intracerebroventrikulær adgang. Disse tegn kan imidlertid også opstå i forbindelse med udstyrsrelateret infektion.

Infusionsstedet skal undersøges, og åbenhed i udstyret til intracerebroventrikulær adgang skal kontrolleres for at registrere eventuel lækage og/eller fejl ved udstyret, inden Brineura-infusionen startes (se pkt. 4.2 og 4.3). Tegn og symptomer på udstyrsrelateret infektion er ikke altid synlige, og derfor skal CSV-prøver rutinemæssigt sendes til analyse for at detektere subklinisk, udstyrsrelateret infektion. Det kan være nødvendigt at konsultere en neurokirurg for at bekræfte, at udstyret er intakt. Brineura-behandlingen skal afbrydes i tilfælde af fejl ved udstyret, hvilket kan kræve udskiftning af adgangsudstyret inden efterfølgende infusioner.

Der forekommer materialenedbrydning af beholderen til udstyret til intracerebroventrikulær adgang efter lang tids brug i henhold til de foreløbige resultaterne af laboratorietest og observationer i kliniske forsøg ved omkring 4 års brug. I to kliniske tilfælde udviste udstyret til intracerebroventrikulær adgang ikke tegn på svigt på infusionstidspunktet, men efter fjernelse var en materialenedbrydning af udstyret synlig og i overensstemmelse med data fra laboratorietest af udstyret til intracerebroventrikulær adgang. Adgangsudstyret blev udskiftet, og patienterne fortsatte behandlingen med Brineura. Udskiftning af adgangsudstyret bør overvejes før 4 års regelmæssig administration af Brineura, men det bør altid sikres, at udstyret til intracerebroventrikulær adgang anvendes i overensstemmelse med bestemmelserne fra den pågældende producent af det medicinske udstyr.

Hvis der er intracerebroventrikulære adgangsudstysrelaterede komplikationer, henvises der til producentens mærkning angående yderligere anvisninger.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med tendens til komplikationer under intracerebroventrikulær administration af lægemidler, herunder patienter med obstruktiv hydrocephalus.

Klinisk og laboratoriemæssig monitorering

Vitale tegn skal måles, inden infusionen startes, periodisk under infusionen og efter infusionen under plejemæssige forhold. Når infusionen er slut, skal patientens status vurderes klinisk, og det kan være nødvendigt med længerevarende observation, hvis det er klinisk indiceret, især hos patienter under 3 år.

Der bør udføres monitorering med elektrokardiogram (EKG) under infusionen hos patienter med tidligere bradykardi, ledningsforstyrrelser eller strukturel hjertesygdom, da visse patienter med CLN2-sygdom kan udvikle ledningsforstyrrelser eller hjertesygdom. Hos patienter med normal hjertefunktion skal der tages almindeligt 12-aflednings-EKG hver 6. måned.

Der skal rutinemæssigt sendes CSV-prøver til analyse for at detektere subklinisk, udstyrsrelateret infektion (se pkt. 4.2).

Anafylaktiske reaktioner

Der er indberettet anafylaktiske reaktioner vedrørende Brineura. Som forsigtighedsforanstaltning skal der være korrekt medicinsk støtte til rådighed, mens Brineura administreres. Hvis der opstår anafylaktiske reaktioner, skal infusionen straks afbrydes og passende medicinsk behandling indledes. Patienterne skal observeres nøje under og efter infusionen. I tilfælde af anafylaksi skal der udvises forsigtighed ved ny administration.

Natrium og kaliumindhold

Dette lægemiddel indeholder 17,4 mg natrium pr. hætteglas med Brineura og skyllevæske, svarende til 0,87 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

Pædiatrisk population

Der var ingen patienter med fremskreden sygdomsprogression ved behandlingsstart inkluderet i kliniske forsøg, og der findes ingen kliniske data for børn < 2 år. Patienter med fremskreden CLN2-sygdom og nyfødte kan have aftagende integritet af blod-hjernebarrieren. Virkninger af den potentielt hævede lægemiddeludsættelse på periferien er ukendt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Cerliponase alfa er et rekombinant, humant protein, og systemisk eksponering er begrænset pga. intracerebroventrikulær administration. Derfor er det ikke sandsynligt, at der vil være interaktion mellem cerliponase alfa og lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450-enzymet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af cerliponase alfa til gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktionsstudier med dyr, der får cerliponase alfa. Det er ukendt, om cerliponase alfa kan forårsage fosterskade, hvis det administreres til en gravid kvinde, eller om det kan påvirke forplantningsevnen. Brineura bør kun gives til en gravid kvinde, hvis det er strengt nødvendigt.

Amning

Data for udskillelse af cerliponase alfa/metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Brineura.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med cerliponase alfa hos dyr eller mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført studier af cerliponase alfas påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der er beskrevet i dette afsnit, blev evalueret hos 24 patienter med CLN2-sygdom, som fik mindst én dosis Brineura i kliniske studier, der varede op til 141 uger, eller efter markedsføringen. De mest hyppige (> 20 %) observerede bivirkninger ved Brineura under kliniske studier omfatter pyreksi, lavt CSV-protein, EKG-anomaliteter, opkastning, øvre luftvejsinfektioner og overfølsomhed. Ingen patienter fik seponeret behandlingen pga. bivirkninger.

Skema over bivirkninger

Nedenstående observerede bivirkninger er ordnet efter systemorganklasse og hyppighed i følgende MedDRA-grupperinger angivet nedenfor: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Hyppighed af bivirkninger ved Brineura

MedDRA Systemorganklasse	MedDRA Foretrukken term	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektion Konjunktivitis Udstyrsrelateret infektion ^a Meningitis	Meget almindelig Almindelig Almindelig Ikke kendt
Immunsystemet	Overfølsomhed Anafylaktisk reaktion	Meget almindelig Almindelig
Psykiske forstyrrelser	Irritabilitet	Meget almindelig
Nervesystemet	Konvulsioner ^d Hovedpine CSV-pleocytose Hængende hoved-syndrom	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig
Hjerte	Bradykardi	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Opkastning Abdominalsmærter Blæredannelse på mundens slimhinder Blæredannelse på tungen Mave-tarmsygdomme	Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt Urticaria	Almindelig Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi ^a Følen sig nervøs Smerter	Meget almindelig Almindelig Almindelig
Undersøgelser	Øget CSV-protein EKG-anormaliteter Nedsat CSV-protein	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig
Produktproblemer	Udstyrsproblemer: Lækage fra udstyret Tilstoppet udstyr ^d Udstyret har flyttet sig ^e Nåleproblem ^f	Almindelig Ikke kendt Ikke kendt Meget almindelig

^a *Propionibacteriaceae*, *Staphylococcusepidermidis*

^b Atoniske anfald, kloniske konvulsioner, dropanfald, epilepsi, generaliseret tonisk-klonisk anfald, myoklonisk epilepsi, partielle anfald, petit mal epilepsi, krampeanfald, klyngeanfald og status epilepticus

^c Pyreksi inkluderer kombinerede foretrukne udtryk "Pyreksi" og "Øget legemstemperatur"

^d Kateterflowobstruktion

^e Udstyrsløsrivelse forekom ikke i kliniske forsøg

^f Løsrivelse af infusionsnål

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Konvulsioner

Konvulsioner er et almindeligt tegn på CLN2-sygdom og forventes at forekomme hos denne population. I alt oplevede 23 (96 %) patienter, der fik cerliponase alfa, en hændelse, der kunne kortlægges til Convulsions Standardised MedDRA Query. De mest almindeligt indberettede konvulsionshændelser inkluderede krampeanfald, epilepsi og generaliseret tonisk-klonisk anfald. De samlede konvulsionshændelser med temporalt forhold til cerliponase alfa-administration var 17 % og var milde til moderate med sværhedsgrad 1 til 2. Overordnet set blev 6 % af alle konvulsionshændelser anset for at være relateret til cerliponase alfa og varierede fra milde til svære hændelser af CTCAE-grad 1-4. Konvulsionerne forsvandt med almindelig krampebehandling og resulterede ikke i seponering af Brineura-behandlingen.

Overfølsomhed

Der blev indberettet overfølsomhedsreaktioner hos 14 ud af 24 patienter (58 %), der blev behandlet med Brineura. Svære overfølsomhedsreaktioner (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE-grad 3) forekom hos tre patienter, og ingen patienter fik seponeret behandlingen. De mest almindelige tegn var pyreksi med opkastning, pleocytose eller irritabilitet, hvilket ikke stemmer overens med klassisk immunmedieret overfølsomhed. Disse bivirkninger blev observeret under eller inden for 24 timer efter afsluttet infusion af Brineura og forstyrrede ikke behandlingen. Symptomerne forsvandt med tiden eller efter administration af feberstillende midler, antihistaminer og/eller glukokortikosteroider.

Immunogenicitet

Der blev detekteret antistoffer mod lægemidlet (ADA) i både serum og CSV hos hhv. 79 % og 21 % af patienter, der blev behandlet med cerliponase alfa i op til 107 uger. Lægemiddelspecifikke, neutraliserende antistoffer (NAb), der kan hæmme receptormedieret cellulært optag af cerliponase alfa, blev ikke detekteret i CSV. Der blev ikke fundet nogen forbindelse mellem serum- eller CSV-ADA-titre og incidens eller sværhedsgrad af overfølsomhed. Patienter med moderate overfølsomhedsreaktioner blev testet negative for lægemiddelspecifik IgE. Der blev ikke fundet nogen korrelation mellem højere ADA-titre og målinger af nedsat effektivitet. Der var ingen tilsyneladende virkning af serum- eller CSV-ADA på farmakokinetikken i hhv. plasma eller CSV.

Pædiatrisk population

Et igangværende forsøg giver erfaring med patienter på 2 år, der er behandlet med Brineura 300 mg hver anden uge (se pkt. 5.1). Begge patienter har fået 8 infusioner, og den overordnede sikkerhedsprofil hos disse unge patienter lader til at stemme overens med den observerede sikkerhedsprofil hos ældre børn. Der er for tiden ingen klinisk erfaring med Brineura hos børn under 2 år tilgængelig.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen information.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre fordøjelseskanal- og metabolismeprodukter, enzymer, ATC-kode: A16AB17.

Virkningsmekanisme

Cerliponase alfa er en rekombinant form af humant tripeptidyl peptidase-1 (rhTPP1). Cerliponase alfa er et proteolytisk inaktivt proenzym (zymogen), der aktiveres i lysosomet. Cerliponase alfa optages af målcellerne og translokeres til lysosomerne via den kationsuafhængige mannose-6-fosfat-receptor (CI-MPR, også kaldet M6P/IGF2-receptor). Cerliponase alfas glykosyleringsprofil resulterer i et konsistent cellulært optag og lysosomal fokusering mhp. aktivering.

Det aktiverede, proteolytiske enzym (rhTPP1) spalter tripeptider fra målproteinets N-terminal uden nogen kendt substratspecificitet. Utilstrækkelige niveauer af TPP1 forårsager CLN2-sygdom, hvilket resulterer i neurodegeneration, tab af neurologisk funktion og død i barndommen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Brineuras sikkerhed og virkning blev vurderet i et åbent, dosiseskalierende klinisk studie 190-201 og vurderes aktuelt i et igangværende, langvarigt forlængelsesstudie 190-202 med patienter med CLN2-sygdom sammenlignet med ubehandlede patienter med CLN2-sygdom fra en naturligt historisk database (naturligt historisk kontrolgruppe). Disse studier anvendte den samlede sum af de motoriske og sproglige domæner på en sygdomsspecifik, klinisk rating-skala (se tabel 3) til at vurdere sygdomsprogression. Hvert domæne omfatter scorer på 3 (samlet set normal) til 0 (meget forringet) til en samlet mulig score på 6, med aftagende enheder, der repræsenterer delmålshændelser i tab af tidligere opnåede funktioner inden for mobilisering og tale.

Tabel 3: Klinisk rating-skala for CLN2

Domæne	Score	Rating
Motorisk	3	Samlet set normal gang. Ingen fremtrædende ataksi, ingen patologiske fald.
	2	Uafhængig gang, defineret som evne til at gå 10 skridt uden støtte. Udviser tydelig ustabilitet og kan falde periodisk.
	1	Kræver ekstern hjælp til at gå, eller kan kun kravle.
	0	Kan ikke længere gå eller kravle.
Sprog	3	Tilsyneladende normalt sprog. Tydelig tale og stort set alderssvarende. Der kan endnu ikke bemærkes forringelse.
	2	Sproget er tydeligvis blevet unormalt: Nogle ord er forståelige, kan danne korte sætninger for at udtrykke tanker, spørgsmål eller behov. Denne score indebærer en forringelse fra et tidligere niveau af taleevnen (fra den maksimale score opnået af det individuelle barn).
	1	Næppe forståelig. Få forståelige ord.
	0	Ingen forståelige ord eller vokaliseringer.

I alt 24 patienter i alderen 3 til 8 år blev behandlet med Brineura 300 mg hver anden uge. I studie 190-201 blev 23 patienter behandlet i 48 uger (1 patient stoppede efter uge 1 pga. manglende evne til at fortsætte med procedurerne i studiet). Den gennemsnitlige baseline-score for CLN2 var 3,5 (standardafvigelse (SD) 1,20), der varierede fra 1 til 6. Der blev ikke undersøgt nogen patienter med fremskreden sygdomsprogression blev undersøgt (inklusionskriterium: mild til moderat progression af CLN2-sygdom). Alle 23 patienter gennemførte studie 190-201 og fortsatte i det igangværende forlængelsesstudie 190-202, hvor de behandles med Brineura 300 mg hver anden uge i op til maks. 124 uger.

Fund fra studie 190-201 og 190-202 blev sammenlignet med en naturligt historisk kontrolgruppe, der omfattede patienter, som opfyldte inklusionskriterierne for studie 190-201 og 190-202. Resultater fra den naturligt historiske kontrolgruppe viser, at CLN2 er en hurtigt progredierende neurodegenerativ sygdom med forudsigelig forringelse af den motoriske funktion og sprogfunktionen med en estimeret gennemsnitlig forringelsesrate i CLN2-scoren på 2 point på 48 uger.

Behandlingseffekten hos patienter, der får Brineura, blev vurderet vha. den kliniske rating-skala for CLN2, og resultaterne blev sammenlignet med den beregnede forringelse på 2 point på 48 uger i den naturligt historiske kontrolgruppe. I studie 190-201 havde 20 ud af 23 (87 %) patienter, der fik Brineura i 48 uger, bedre resultater end den forventede ikke-reverserede forringelse på 2 point i henhold til observationer hos den ubehandlede patientpopulation ($p = 0,0002$, binomial test der antager $p_0 = 0,50$). I alt 15 patienter ud af 23 (65 %) havde ingen forringelse i CLN2-scoren, uanset baseline-scoren, og 2 ud af disse 15 patienter øgede deres score med 1 point i løbet af behandlingsperioden. 5 patienter havde et fald på et enkelt point, og 3 patienter havde et fald på 2 point.

I studie 190-201 var den gennemsnitlige forringelsesrate for patienter, der blev behandlet med Brineura 300 mg hver anden uge, 0,40 point på 48 uger. Ved sammenligning med den forventede forringelsesrate, baseret på naturlig historie, var studieresultaterne statistisk signifikante ($p < 0,0001$) (se Tabel 4). Den observerede behandlingseffekt blev anset for at være klinisk meningsfuld set i lyset af den naturligt historiske, ubehandlede CLN2-sygdom.

Tabel 4: 0 til 6 point motorisk/sproglig klinisk rating-skala for CLN2: Forringelsesrate over 48 uger (Behandlingsintention (ITT)-population)

Forringelsesrate (point/48 uger)	I alt (n = 23)	p-værdi*
Gennemsnitlig (SD)	0,40 (0,809) [†]	<0,0001
Median	0,00	
Min., maks.	-0,88, 2,02 [‡]	
95 % CI-grænser	0,05, 0,75	

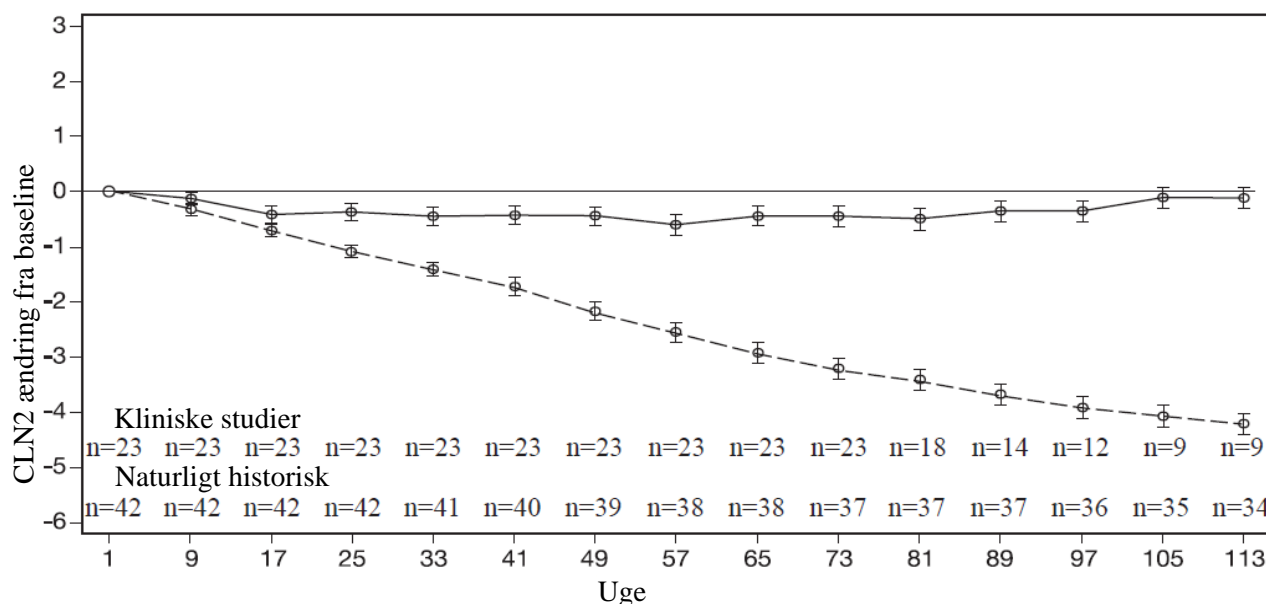
[†]aPatientens forringelsesrate på 48 uger: (baseline CLN2-score - seneste CLN2-score) / (forløbet tid i enheder på 48 uger)

^b p-værdi baseret på 1 -prøve-T-test sammenligner forringelsesrate til værdien 2

^c Positive skøn indikerer klinisk forringelse, negative skøn indikerer klinisk forbedring

I igangværende studie 190-202 (pr. 3. juni 2016) viser forringelsesraten hos Brineura-behandlede patienter sammenlignet med den naturligt historiske kontrolgruppe (N=42 patienter) fortsætter med at vise varighed af behandlingsvirkninger (se Figur 2).

Figur 2: Gennemsnitlig ændring i CLN2-score fra baseline (naturligt historisk kontrolgruppe kontra Brineura-behandlede patienter ved 300 mg hver anden uge)



De lodrette søjler repræsenterer gennemsnittets standardfejl
 Fuldt optrukket linje: De kliniske studier 190-201 og 190-202
 Stiplet linje: 190-901 naturligt historisk kontrolgruppe

Visions- og anfaldsscorer, når de kombineres med CLN2-score (motor- og sprogdømnener) forbliver stabile. MRI-volumetrimålinger viser nedsat tabsrate.

Pædiatrisk population

Det er vigtigt at indlede behandling hos børn så tidligt som muligt, selvom patienter under 3 år ikke var inkluderet i pivotstudiet.

Studie 190-203 er et igangværende, åbent, klinisk studie, der evaluerer sikkerheden og virkningen hos patienter fra fødslen til 18 år. Dosering blev baseret på analyse af forskelle i hjernemasseværdier for børn under 3 år. Indtil nu tyder sikkerhedsresultater for yngre patienter på konsistens med den sikkerhedsprofil, der er observeret hos ældre børn. Der er for tiden ingen klinisk erfaring med Brineura hos børn under 2 år tilgængelige (se pkt. 4.8).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Brineura i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med CLN2 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Særlige vilkår

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Cerliponase alfas farmakokinetik blev evalueret hos patienter med CLN2, der fik intracerebroventrikulære infusioner på 300 mg over ca. 4,5 timer hver anden uge.

Alle farmakokinetiske parametre var de samme efter den første infusion på dag 1 og de efterfølgende infusioner i uge 5 og uge 13, hvilket ikke tyder på nogen særlig akkumulation eller tidsafhængig farmakokinetik af cerliponase alfa i CSV eller plasma, når det administreres ved en dosis på 300 mg en gang hver anden uge. De farmakokinetiske parametre i CSV blev vurderet hos 17 patienter og er opsummeret i tabel 5 nedenfor. Farmakokinetikken af cerliponase alfa i plasma blev vurderet hos 13 patienter, og der blev karakteriseret et median T_{maks} på 12 timer (fra starten på infusionen), et middeltal C_{maks} på 1,39 $\mu\text{g/ml}$ og et middeltal AUC_{0-t} på 24,1 $\mu\text{g-time/ml}$. Der var ingen tilsyneladende virkning af serum- eller CSV-ADA på farmakokinetikken i hhv. plasma eller CSV.

Tabel 5: Farmakokinetiske egenskaber efter første intracerebroventrikulære infusion (ca. 4 timers varighed) af 300 mg cerliponase alfa i CSV

Parameter	CSV (N = 17) Middeltal (SD)
T_{maks}^* , t	4,50 [4,25, 5,75]
C_{maks} , $\mu\text{g/ml}$	1490 (942)
AUC_{0-t} , $\mu\text{g-t/ml}$	9510 (4130)
V_z , ml	435 (412)
CL, ml/t	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, t	7,35 (2,90)

* T_{maks} udtrykt som tid siden start på en ~4 timers infusion og præsenteret som median [min., maks.], og som forekom på første prøvetagningstidspunkt efter infusionen

Fordeling

Den estimerede fordelingsvolumen af cerliponase alfa efter intracerebroventrikulær infusion af 300 mg ($V_z = 435$ ml) overstiger den typiske CSV-volumen (100 ml), hvilket tyder på fordeling til væv uden for CSV. De største CSV:plasma-ratioer i C_{maks} og AUC_{0-t} (ca. hhv. 1000 og 400) tyder på, at størstedelen af det administrerede cerliponase alfa forbliver i centralnervesystemet. Intracerebroventrikulær administration af cerliponase alfa forventes ikke at resultere i terapeutiske koncentrationer i øjet pga. begrænset adgang fra CSV til de påvirkede celler i nethinden og tilstedeværelse af blod-/nethindebarrieren.

Elimination

Cerliponase alfa er et protein, og det forventes at nedbrydes metabolisk gennem hydrolyse af peptider. Som følge heraf forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke farmakokinetikken af cerliponase alfa.

Renal udskillelse af cerliponase alfa anses som en mindre clearance-vej.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev genereret begrænsede non-kliniske sikkerhedsdata for cerliponase alfa fra enkeltdosis toksicitetsstudier med aber og flerdosisstudier med en gravhundemodell med klassisk, sen, infantil neuronalceroidlipofuscinosis type 2. Denne sygdomsmodel skulle primært bruges til at undersøge de farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskaber ved cerliponase alfa, men forsøgte også at evaluere stoffets toksicitet. Resultaterne af disse studier med gravhunde kan imidlertid ikke i pålidelig grad forudsige sikkerheden for mennesker, fordi infusionsregimet af cerliponase alfa var anderledes og varierede meget, selv inden for samme studie, på grund af vanskeligheder med katetre a demeure og udtalte overfølsomhedsreaktioner. Derudover inkluderede disse undersøgelser et meget lavt antal dyr, hvoraf de fleste grupper blev testet med enkeltdosis og manglede tilsvarende kontrolgrupper. Derfor er den ikke-kliniske udvikling inkonklusiv med hensyn til den kliniske sikkerhed af cerliponase alfa. Der er ikke udført undersøgelser af genotoksicitet, carcinogenicitet eller reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Brineura infusionsvæske, opløsning og skyllevæske

Dibasisk natriumfosfat, heptahydrat
Natriumdihydrogenfosfat monohydrat
Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Magnesiumchloridhexahydrat
Calciumchloriddihydrat
Vand til injektionsvæske

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Optøet Brineura og skyllevæske skal anvendes øjeblikkeligt. Lægemidlet må kun udtages fra de uåbnede hætteglas umiddelbart inden anvendelse. Hvis øjeblikkelig anvendelse ikke er mulig, skal uåbnede hætteglas med Brineura eller skyllevæske opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) og anvendes inden 24 timer.

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet ved anvendelse i op til 12 timer ved stuetemperatur (19 °C - 25 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt skal åbnede hætteglas eller lægemiddel i sprøjter anvendes omgående. Hvis de ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares opretstående i fryser (-25 °C til -15 °C).
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Transport af hætteglas

Transporteres og distribueres i frossen tilstand (-85 °C til -15 °C).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Brineura infusionsvæske, opløsning og skyllevæske

Hætteglas (type I-glas) med prop (butylgummi), flip-off-hætte (polypropylen) og krympeforsegling (aluminium). Brineura har en grøn flip-off-hætte, og skyllevæsken har en gul flip-off-hætte.

Pakningsstørrelse:

Hver pakning indeholder 2 hætteglas, der hver indeholder 150 mg cerliponase alfa i 5 ml infusionsvæske, opløsning, og 1 hætteglas, der indeholder 5 ml skyllevæske.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Brineura skal administreres med infusionskomponenter, der er påvist at være kemisk og fysisk forlidelige med administration af Brineura og skyllevæske. Der skal anvendes CE-mærket udstyr til intracerebroventrikulær adgang samt nedenstående engangskomponenter eller tilsvarende til at tilføre Brineura.

Brineura er forlideligt med udstyr til intracerebroventrikulær adgang fremstillet af en silikonekuppel med en base af rustfrit stål eller polypropylen, som monteres på et silikonekateter.

Brineura er forlideligt med engangsinfusionskomponenter fremstillet af PVC, PVC (ikke-DEHP) polyethylen, polyethersulfon (PES), polypropylen (PP) og PTFE.

Forberedelse til administration af Brineura og skyllevæske

Følgende komponenter (ikke vedlagt) er nødvendige for korrekt administration af Brineura og skyllevæske (se figur 1 i pkt. 4.2). Alle infusionskomponenter skal være sterile. Brineura og skyllevæsken leveres og opbevares i nedfrosset tilstand (se pkt. 6.4).

- En programmerbar sprøjtepumpe med korrekt infusionsinterval, nøjagtighed af infusionshastighed og alarmer for ukorrekt tilførsel eller okklusion. Pumpen skal kunne programmeres til at tilføre lægemidlet ved en konstant hastighed på 2,5 ml/t.
- To engangssprøjter, der er forlidelige med pumpeudstyret. Der anbefales en sprøjtevolumen på 10 til 20 ml.
- To hypodermiske sprøjtekanyler til engangsbrug (21 G, 25,4 mm).
- Et engangsinfusionssæt. En forlængerslange kan tilføjes efter behov. Der anbefales en længde på 150 cm til 206 cm (må ikke være længere end 400 cm) og en indvendig diameter på 0,1 cm.
- Det er nødvendigt at bruge et 0,2 µm inline-filter. Inline-filteret kan være en indbygget del af infusionssettet. Inline-filteret skal sidde så tæt som praktisk muligt på portkanylen.
- En non-coring portkanyle med en gauge på 22 eller mindre og en foreslået længde på 16 mm. Se anbefalinger for portkanylen fra producenten af udstyret til intracerebroventrikulær adgang.
- En tom, steril engangssprøjte (til opsamling af CSV og kontrollere åbenhed).

Optø Brineura og skyllevæsken

Optø hætteglassene med Brineura og skyllevæske ved stuetemperatur i ca. 60 minutter. Hætteglassene må **ikke** optøs eller opvarmes på nogen anden måde. Hætteglassene må **ikke** rystes. Der dannes kondens under optøningen. Det anbefales at optø hætteglassene uden for kartonen.

Brineura og skyllevæsken skal optøs fuldstændigt og anvendes øjeblikkeligt (se pkt. 6.3).

Hætteglas og sprøjter med Brineura og skyllevæske må **ikke** nedfryses (igen).

Undersøg de optøede hætteglas med Brineura og skyllevæske

Undersøg hætteglassene for at sikre, at de er helt optøede. Brineura-væsken skal være gennemsigtig til let opaliserende og farveløs til lysegul. Brineura-hætteglassene kan ind imellem indeholde tynde, gennemsigtige fibre eller uigennemsigtige partikler. Disse naturligt forekommende partikler er cerliponase alfa. Partiklerne fjernes i det 0,2 µm inline-filter, uden det har nogen detekterbar virkning på Brineuras renhed eller styrke.

Skyllvæsken kan indeholde partikler, der opløses, når hætteglasset er helt optøet. Skyllvæsken skal være klar og farveløs.

Opløsning, der er misfarvet eller indeholder andre fremmedlegemer, må **ikke** anvendes.

Udtag Brineura

Mærk en ubrugt, steril sprøjte med ”Brineura” og påsæt en sprøjtekanyle. Tag den grønne flip-off-hætte af begge Brineura-hætteglas. Anvend aseptisk teknik og udtag den mængde Brineura, der er nødvendig pr. dosis (se tabel 1 i pkt. 4.2), op i den sterile sprøjte mærket med ”Brineura”. Brineura må ikke fortyndes. Brineura må ikke blandes med noget andet lægemiddel. Kassér kanylen og de tomme hætteglas ifølge lokale bestemmelser.

Udtag skyllevæsken

Fastslå den volumen skyllevæske, der er brug for til at sikre komplet tilførsel af Brineura til hjerneventriklerne. Beregn volumen af skyllevæske ved at lægge alle primingvolumener til alle infusionskomponenter sammen, inklusive udstyret til intracerebroventrikulær adgang.

Mærk en ubrugt, steril sprøjte med ”skyllevæske” og påsæt en sprøjtekanyle. Tag den gule flip-off-hætte af hætteglasset med skyllevæske. Anvend aseptisk teknik og udtag den korrekte mængde skyllevæske fra hætteglasset op i den nye, sterile sprøjte mærket med ”skyllevæske”. Kassér kanylen og hætteglasset med resterende væske ifølge lokale bestemmelser.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1192/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. maj 2017

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILADLSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lanceringen af Brineura i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af oplysningsmaterialerne, herunder kommunikationsmedie, distributionsmodaliteter og eventuelle øvrige aspekter af programmet, med de nationale kompetente myndigheder.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, sundhedspersonale i hver medlemsstat, som forventes at håndtere/administrere lægemidlet, får et oplysningsprogram (dvs. en doserings- og administrationsvejledning), der har til formål at forebygge og/eller minimere den vigtige identificerede risiko for problemer med udstyret (infektion/blokering/dislokation), og som indeholder informationer om:

- Korrekt opbevaring af Brineura.
- De udstyrsrelaterede komplikationer (dvs. infektioner, udstyrlækage og/eller -fejl. Udstyrets integritet skal bekræftes af en neurokirurg).
- Korrekt klargøring af Brineura og skylleopløsningen.
- En detaljeret, trinvis beskrivelse af intracerebroventrikulær infusion af Brineura og administration af skylleopløsningen (givet efter afslutning af infusion af Brineura).
- Korrekt monitorering af patienter, der får Brineura.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILADLSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring (PASS): Studie 190-504. For at evaluere den langsigtede sikkerhed af cerliponase alfa, herunder forekomsten af alvorlige overfølsomhedsreaktioner og anafylaktiske reaktioner, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af et studie baseret på en hensigtsmæssig datakilde, der stammer fra et register af patienter med neuronalceroidlipufuscinosis Type 2 (CLN 2).	Der skal indsendes årlige rapporter som led i den årlige revurdering.
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): Studie 190-203. Med henblik på yderligere evaluering af den effektive virkning af behandlingen i form af udsættelse af progressionen af CLN2-relaterede motoriske og sproglige funktionstab og med henblik på yderligere evaluering af sikkerheden og tolerabiliteten af cerliponase alfa skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af studie 190-203, som inkluderer mindst 5 patienter i alderen under 2 år.	Februar 2023

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Brineura 150 mg infusionsvæske, opløsning
cerliponase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas Brineura indeholder 150 mg cerliponase alfa i 5 ml infusionsvæske (30 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer i Brineura og skyllevæske:

Dibasisk natriumfosfat, heptahydrat
Natriumdihydrogenfosfat monohydrat
Natriumchlorid
Kaliumchlorid
Magnesiumchloridhexahydrat
Calciumchloriddihydrat
Vand til injektionsvæske

Se yderligere oplysninger på indlægssedlen

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning
150 mg/5 ml
2 hætteglas med 5 ml Brineura infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas med 5 ml skyllevæske

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Kun til engangsbrug
Skal optøs ved stuetemperatur og anvendes øjeblikkeligt.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intracerebroventrikulær anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Åbne hætteglas eller lægemiddel i sprøjter skal anvendes øjeblikkeligt. Opbevaringstider og -betingelser inden anvendelse er brugerens ansvar.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares opretstående i en fryser (-25 °C til -15 °C).
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Transporteres og distribueres i frossen tilstand (-85 °C til -15 °C).

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1192/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENERELKLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS** (Brineura infusionsvæske, opløsning)**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Brineura 150 mg infusionsvæske, opløsning
cerliponase alfa
Intracerebroventrikulær anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

150 mg/5 ml

6. ANDET

Optøs inden anvendelse.
Brineura skal administreres inden skyllevæsken.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS (skyllevæske)

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

Skyllevæske, opløsning, til Brineura
Intracerebroventrikulær anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 ml

6. ANDET

Optøs inden anvendelse.
Skyllevæske skal administreres efter Brineura.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Brineura 150 mg infusionsvæske, opløsning cerliponase alfa

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Brineura
3. Sådan gives Brineura
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Brineura indeholder det aktive stof cerliponase alfa, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes enzymsubstitutionsbehandling. Det anvendes til at behandle patienter med sygdommen neuronalceroidlipofuscinosis type 2 (CLN2) også kaldet TPP1-mangel (tripeptidyl peptidase-1).

Mennesker med CLN2-sygdom har ikke et enzym, der hedder TPP1, eller de har for lidt af det, og det forårsager en ophobning af stoffer, der hedder lysosomale aflejringer. Hos mennesker med CLN2-sygdom ophobes disse materialer i visse dele af kroppen, hovedsageligt i hjernen.

Sådan virker Brineura

Dette lægemiddel erstatter det manglende enzym, TPP1, hvilket mindsker ophobningen af de lysosomale aflejringer. Lægemidlet sinker sygdomsudviklingen.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Brineura

Du må ikke få Brineura

- hvis du eller dit barn har haft en livstruende allergisk reaktion på cerliponase alfa eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (anført i afsnit 6), og den allergiske reaktion sker igen, når cerliponase alfa indgives igen.
- hvis du eller dit barn har et planteret dræn for at tømme overskydende væske ud fra hjernen.
- hvis du eller dit barn har aktuelle tegn på betændelse i forbindelse med anordningen, eller der er problemer med anordningen. Lægen kan beslutte at fortsætte behandlingen, når betændelsen eller problemerne med anordningen er forsvundet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du eller dit barn får Brineura.

- Du eller dit barn kan få problemer med den implanterede anordning, der bruges under behandlingen med Brineura (se afsnit 4, "Bivirkninger"), herunder infektion eller fejl ved anordningen. Hvis du eller dit barn har en infektion, kan det vise sig ved feber, hovedpine, nakkestivhed, lysfølsomhed, kvalme, opkastning og ændret sindstilstand. Hvis der er problemer med anordningen, kan der opstå hævelse, rødme i hovedbunden, læk af væske fra anordningen og udbulning af hovedbunden. Behandlingen kan blive afbrudt, hvis anordningen skal udskiftes, eller indtil infektionen går væk. Inden for 4 års anvendelse skal adgangsudstyret muligvis udskiftes; dette vil lægen afgøre. Tal med lægen, hvis der er noget ved den implanterede anordning, du er i tvivl om.
- Det er muligt at få livstruende allergiske reaktioner (anafylaktiske reaktioner) ved behandling med dette lægemiddel. Lægen overvåger dig eller dit barn for tegn på livstruende allergiske reaktioner, såsom nældefeber, kløe eller rødme, hævede læber, tunge og/eller svælg, kuldegysninger, hurtigere hjerterytme, kortåndethed, hæshed, blå fingerspidser eller læber, lav muskeltonus, besvimelse, diarré eller inkontinens. Søg omgående lægehjælp, hvis disse symptomer opstår.
- Lægen eller sygeplejersken vil måle din eller dit barns puls, blodtryk, vejrtrækningshastighed og temperatur inden, under og efter behandlingen. Lægen kan beslutte at foretage yderligere kontrol, hvis det er nødvendigt.
- Lægen eller sygeplejersken vil hver 6. måned tage et EKG for at undersøge, om der er unormal elektrisk hjerteaktivitet. Hvis du eller dit barn tidligere har haft problemer med hjertet, vil lægen eller sygeplejersken måle hjerteaktiviteten under hver infusion.
- Lægen sender måske prøver af hjernevæsken til analyse for at undersøge, om der er tegn på infektion.
- Dette lægemiddel er ikke blevet givet til patienter med fremskreden sygdom i starten af behandling eller til børn under 2 år gamle. Lægen vil tale med dig, om Brineura i behandlingen er rigtig for dig eller dit barn.

Brug af anden medicin sammen med Brineura

Fortæl altid lægen, hvis du eller dit barn tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får behandling med dette lægemiddel.

Du må ikke modtage behandling med dette lægemiddel under graviditet, medmindre det tydeligt er nødvendigt. Det vides ikke, om dette lægemiddel kan skade dit ufødte barn.

Du bør ikke få dette lægemiddel, hvis du ammer. Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i human modermælk.

Det vides ikke, om dette lægemiddel påvirker fertiliteten for mennesker.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det vides ikke, om dette lægemiddel påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Tal med lægen.

Brineura indeholder natrium og kalium

Dette lægemiddel indeholder 17,4 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,87 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. hætteglas, det vil sige det er i det væsentlige kaliumfrit.

3. Sådan gives Brineura

Du eller dit barn skal have en operation for at få implanteret den anordning, som dette lægemiddel skal indgives gennem. Anordningen sørger for, at lægemidlet når en bestemt del af hjernen.

Dette lægemiddel indgives af en læge, der ved, hvordan man indgiver medicin som infusion ind i hjernevæsken (intracerebroventrikulær anvendelse) på et hospital eller en klinik.

Dette lægemiddel er ikke blevet givet til patienter under 2 år gamle eller over 8 år gamle (ved starten af det kliniske forsøg). Der er begrænset erfaring med få patienter, der er 2 år gamle.

Den anbefalede dosis af dette lægemiddel fastlægges ud fra din eller dit barns alder og indgives af en læge eller sygeplejerske en gang hver anden uge efter denne doseringsplan:

- Fødsel til < 6 måneder: 100 mg
- 6 måneder til < 1 år: 150 mg
- 1 år til < 2 år: 200 mg (første 4 doser), 300 mg (alle andre doser)
- ≥ 2 år: 300 mg

Lægen kan justere din eller dit barns dosis eller den tid hvori lægemidlet gives, hvis infusionen ikke tolereres, der er en allergisk reaktion, eller der er en mulig stigning i trykket i hjernen.

Lægemidlet pumpes langsomt gennem den implanterede anordning. Når lægemidlet er indgivet, følger en kortere infusion med en væske for at skylle Brineura ud af infusionsudstyret, så hele dosen når hjernen. Lægemidlet og skyllevæsken gives over et tidsrum på ca. 2 til 4 timer og 30 minutter ifølge din eller dit barns dosis. Lægen kan nedsætte dosen eller den hastighed, som lægemidlet indgives ved, afhængigt af hvordan du eller dit barn reagerer på behandlingen.

Lægen giver muligvis dig eller dit barn anden medicin, såsom feberstillende midler mod feber eller antihistaminer mod allergiske reaktioner, inden hver behandling med dette lægemiddel for at mindske de bivirkninger, der kan opstå under eller kort efter behandlingen.

Hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel, så spørg lægen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- Krampeanfald
- Reaktionen under eller kort efter behandlingen, såsom nældefeber, kløe eller rødme, hævede læber, tunge og/eller svælg, kortåndethed, hæshed, blå fingerspidser eller læber, lav muskeltonus, besvimelse eller inkontinens

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Bakteriel infektion i forbindelse med den indlagte anordning
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktiske reaktioner)

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Inflammation i hjernen (meningitis), som skyldes udstyrsrelateret infektion

Dette lægemiddel kan give andre bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- Feber
- Opkastning
- Irritabilitet
- Hovedpine
- Øget eller mindsket mængde protein i hjernevæsken registreret ved laboratorieovervågning
- Unormal elektrisk aktivitet i hjertet målt med EKG
- Øget celleantal i spinalvæsken registreret ved laboratorieovervågning
- Infektion i næsen eller halsen (forkølelse)
- Nåleproblem (infusionsnål falder ud af implanteret anordning)

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Langsommere hjerterytme
- Anordningen fungerer ikke korrekt pga. tilstopning, som registreres ved klargøring til infusion
- Smerter
- Udslæt
- Nældefeber
- Faldende hoved (hvor hagen falder ned mod brystet)
- Mavesmerter
- Lækage af anordningen
- Blærer i munden eller på tungen
- Hævelse eller rødme i øjenlåget og det hvide i øjnene (konjunktivitis)
- Nervøsitet
- Mave- eller tarmbesvær

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Anordningen forskubbes og fungerer ikke korrekt ved klargøring til infusion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassene og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares opretstående i fryser (-25 °C til -15 °C). Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Transporteres og distribueres i frossen tilstand (-85 °C til -15 °C).

Optøet Brineura og skyllevæske skal anvendes straks. Dette lægemiddel må kun udtages fra de uåbnede hætteglas umiddelbart inden anvendelse. Hvis omgående anvendelse ikke er mulig, skal uåbnede hætteglas med Brineura eller skyllevæske opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) og anvendes inden 24 timer.

Kemisk og fysisk stabilitet ved brug er blevet påvist i op til 12 timer ved stuetemperatur (19 °C – 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal åbne hætteglas eller lægemiddelprodukt i sprøjter anvendes øjeblikkeligt. Hvis de ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold før anvendelse brugerens ansvar.

Det er lægens eller apotekets ansvar at opbevare Brineura. Det er også deres ansvar at bortskaffe eventuelt ikke anvendt Brineura på korrekt vis.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Brineura indeholder:

- Aktivt stof: Cerliponase alfa. 1 hætteglas Brineura indeholder 150 mg cerliponase alfa i 5 ml infusionsvæske. 1 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 30 mg cerliponase alfa.
- Øvrige indholdsstoffer i Brineura infusionsvæske, opløsning og skyllevæsken: Dibasisk natriumfosfat heptahydrat, natriumdihydrogenfosfat monohydrat, natriumchlorid, kaliumchlorid, magnesiumchloridhexahydrat, calciumchloriddihydrat og vand til injektionsvæske (se afsnit 2, "Brineura indeholder natrium og kalium").

Udseende og pakningsstørrelser

Brineura og skyllevæsken er infusionsvæsker som opløsninger. Brineura infusionsvæske, opløsning er klar til let opaliserende og farveløs til lysegul, som ind imellem kan indeholde tynde, gennemsigtige fibre eller uigennemsigtige partikler. Skyllevæsken er klar og farveløs.

Pakningsstørrelse: Hver pakning indeholder 2 hætteglas med Brineura infusionsvæske, opløsning og 1 hætteglas med skyllevæske, der hver indeholder 5 ml væske.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre hjemmesider om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

BILAG IV
BEGRUNDELSE FOR ENDNU EN FORNYELSE

Begrundelse for endnu en fornyelse

På baggrund af de data, der er blevet tilgængelige siden udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse, er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for Brineura forbliver positivt, men mener, at endnu en fornyelse er nødvendig af følgende årsager:

Inden for rammerne for den oprindelige markedsføringstilladelse under særlige vilkår er et virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (study 190-203) vedtaget som særlig forpligtelse (SOB). Der er brug for en dybdegående vurdering af de samlede data på tidspunktet for indsendelse af den endelige CSR, særligt en dybdegående vurdering af data med hensyn til virkning og sikkerhed for patienter i alderen under 2 år. Dette vil omfatte, hvorvidt de nuværende doseringsanbefalinger er passende, hvad angår virkning og sikkerhed til små børn (i alderen under 3 år), idet de tilgængelige farmakokinetiske data tages i betragtning.

Der kræves endnu en fornyelse af markedsføringstilladelsen på grund af uopfyldt SOB, dvs. et utilstrækkeligt virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring, study 190-203.