

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brineura 150 mg infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Brineura viaal sisaldab 150 mg alfatserliponaasi* 5 ml lahuses.

1 ml infusioonilahust sisaldab 30 mg alfatserliponaasi.

*Valmistatud imetaja (hiina hamstri munasarja) rakkudes.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks viaal sisaldab 17,4 mg naatriumi 5 ml lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge kuni veidi opalestseeruv ning värvitu kuni helekollane lahus, mis võib vahel sisaldada peenikesi läbipaistvaid kiude või läbipaistmatuid osakesi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Brineura on näidustatud II tüüpi neuronaalse tseroidse lipofustsiinoosi (CLN2) ehk tripeptidüülpeptidaas 1 (TPP1) puudulikkusega patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Brineura't võib manustada ainult tervishoiuasutuses ajuvatsakestesiseses manustamises väljaõppe saanud ja kogunud kvalifitseeritud tervishoiuspetsialist.

Annustamine

Soovitav annus on 300 mg alfatserliponaasi, mis manustatakse üle nädala ajuvatsakestesiseses infusioonina.

Alla 2 aasta vanustel patsientidel on soovitatav kasutada väiksemaid annuseid, vt lõik „Lapsed“.

30 kuni 60 minutit enne infusiooni alustamist on soovitatav manustada patsientidele eelraviks antihistamiinseid aineid koos antipüreetikumidega või ilma.

Jätkates pikaajalise raviga, tuleb regulaarselt kliiniliselt hinnata, kas ravist saadav kasu ületab sellega seotud potentsiaalseid riske konkreetsele patsiendile.

Annuse kohandamine

Annuse kohandamine võib osutada vajalikuks patsientidel, kes ei pruugi infusiooni taluda. Annust võib 50% vähendada ja/või infusioonikiirust aeglustada.

Kui infusioon katkestatakse ülitundlikkusreaktsiooni tõttu, tuleb seda uuesti alustada, vähendades ligikaudu poole võrra algset infusioonikiirust, mille korral tekkis ülitundlikkusreaktsioon.

Infusioon tuleb katkestada ja/või seda aeglustada patsientidel, kellel võib raviarsti otsusel esineda koljusisese rõhu tõus infusiooni ajal, mida näitavad sümptomid, nagu peavalu, iiveldus, oksendamine või vaimse seisundi nõrgenemine. Need ettevaatusabinõud on eriti olulised alla 3 aasta vanustel patsientidel.

Lapsed

Brineura ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 aasta ei ole veel tõestatud. 2 aasta vanuste laste kohta on andmed piiratud ja alla 2 aasta vanuste laste kohta puuduvad kliinilised andmed (vt lõik 5.1). Soovitatav annustamine alla 2 aasta vanustel lastel on arvestatud vastavalt aju massile.

Kliinilistes uuringutes alustati ravi Brineura'ga 2...8 aasta vanustel lastel. Üle 8 aasta vanuste patsientide kohta on andmed piiratud. Ravi peab põhinema arsti poolt hinnatud konkreetse patsiendi kasudel ja riskidel.

Patsientidele valitav annus sõltub vanusest ravi ajal ja seda tuleb vastavalt kohandada (vt tabel 1). Alla 3 aasta vanustel patsientidel on soovitatav annus vastavuses annustamisega, mida kasutatakse käimasolevas kliinilises uuringus 190-203 (vt lõik 5.1).

Tabel 1. Brineura annus ja maht

Vanuserühm	Üle nädala manustatav koguanus (mg)	Brineura lahuse maht (ml)
Sünd kuni < 6 kuud	100	3,3
6 kuud kuni < 1 aasta	150	5
1 aasta kuni < 2 aastat	200 (esimesed 4 annust) 300 (edasised annused)	6,7 (esimesed 4 annust) 10 (edasised annused)
2-aastased ja vanemad	300	10

Manustamisviis

Intratserebroventrikulaarne.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid
Ettevalmistamisel ja manustamisel tuleb rangelt järgida aseptilisi võtteid.

Brineura't ja loputuslahust võib manustada ainult intratserebroventrikulaarselt (ajuvatsakestesiseselt). Iga Brineura ja loputuslahuse vial on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Brineura't manustatakse pea-seljaajuvedelikku infusiooni teel, kirurgiliselt implanteeritud mahuti ja kateetri kaudu (ajuvatsakestesisesse ligipääsu seade). Ajuvatsakestesisesse ligipääsu seade tuleb implanteerida enne esimest infusiooni. Implanteeritav ajuvatsakestesisesse ligipääsu seade peab sobima ligipääsuks ajuvatsakestele ravimi manustamiseks.

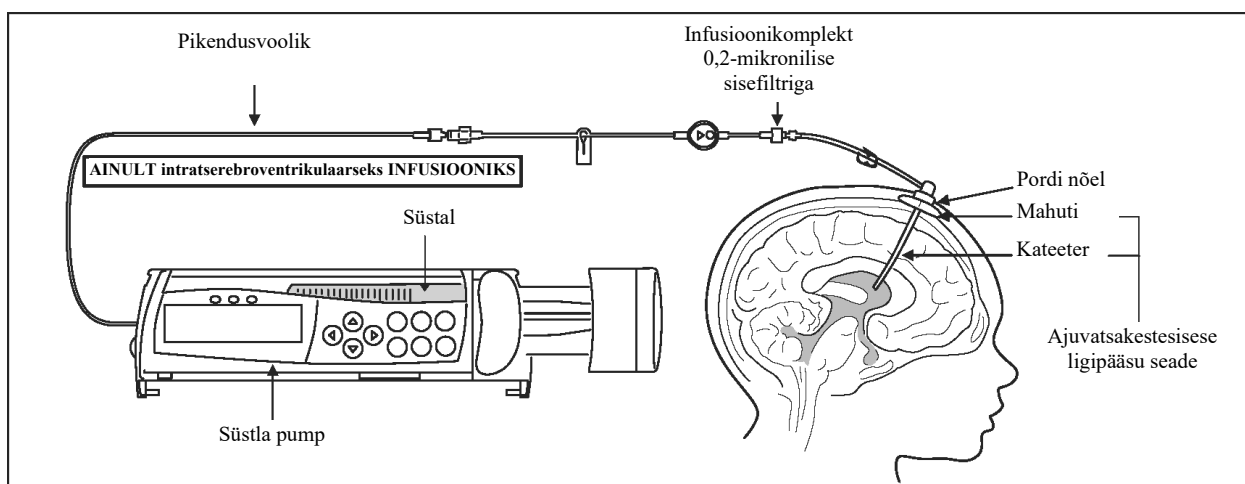
Pärast Brineura infusiooni tuleb kasutada loputuslahuse väljaarvutatud kogust infusioonikomponentide, sealhulgas ajuvatsakestesisesse ligipääsu seadme, loputamiseks, et tagada ravimi täielik manustamine ja säilitada ajuvatsakestesisesse ligipääsu seadme läbitavus (vt lõik 6.6). Brineura ja loputuslahuse vialid tuleb enne manustamist sulatada. Ravimi ja loputuslahuse

infusiooni kiirus on 2,5 ml/h. Kogu infusiooni kestus koos ravimi ja vajaliku loputuslahuse infundeerimisega on ligikaudu 2 kuni 4,5 tundi, olenevalt manustatavast annusest ja mahust.

Brineura ajuvatsakesesise infusioon

Brineura tuleb manustada **enne** loputuslahust.

1. Infusiooniliin tuleb tähistada sildiga „Ainult ajuvatsakesesiseks infusiooniks“.
2. Kinnitada Brineura't sisaldav süstal pikendusvooliku külge, kui seda kasutatakse, muul juhul tuleb ühendada süstal infusioonikomplektiga. Infusioonikomplekt peab olema varustatud 0,2 µm sisefiltriga. Vt joonis 1.
3. Infusioonikomponendid tuleb eeltäita Brineura'ga.
4. Uurida peanaha ajuvatsakesesise ligipääsu seadme lekke või häire suhtes ning potentsiaalsete infektsioonide. Mitte manustada Brineura't, kui esineb intratserebroventrikulaarse ligipääsu seadme ägeda lekke, seadme rikke või seadmega seotud infektsiooni tunnuseid ja sümptomeid (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
5. Valmistada peanahk ette ajuvatsakesesiseks infusiooniks, kasutades raviasutuse tavaravis kasutatavaid aseptilisi võtteid.
6. Sisestada pordi nõel ajuvatsakesesise ligipääsu seadmesse.
7. Ühendada pordi nõelaga eraldi tühi steriilne süstal (mitte suurem kui 3 ml). Tõmmata välja 0,5 ml kuni 1 ml pea-seljaajuvedelikku, et kontrollida ajuvatsakesesise ligipääsu seadme läbitavust.
 - **Mitte sisestada pea-seljaajuvedelikku ajuvatsakesesise ligipääsu seadmesse tagasi.** Pea-seljaajuvedeliku proovid tuleb rutiinselt saata analüüsimiseks infektsioonide suhtes (vt lõik 4.4).
8. Kinnitada infusioonikomplekt pordi nõela külge (vt joonis 1).
 - Kinnitada komponendid raviasutuse tavaravi juhiste kohaselt.
9. Paigaldada Brineura't sisaldav süstal süstlapumpa ja programmeerida pump manustama infusiooni kiirusel 2,5 ml tunnis.
 - Programmeerida pumba alarmid signaali andma rõhu, kiiruse ja mahu piirmäärade kõige tundlikumate seadistustega. Vt lähemalt pumba tootja kasutusjuhendist.
 - **Mitte manustada boolusena ega manuaalselt.**
10. Alustada infusiooni Brineura'ga kiirusel 2,5 ml tunnis.
11. Infusioonisüsteemi tuleb infusiooni ajal perioodiliselt kontrollida lekete või manustamishäirete suhtes.
12. Pärast infusiooni lõppu veenduda, et süstlapumbas olev Brineura süstal on tühi. Eraldada ja eemaldada tühi süstal pumbast ja lahutada voolikust. Tühi süstal tuleb visata ära kohalike seaduste kohaselt.



Joonis 1. Infusioonisüsteemi koostamine

Loputuslahuse ajuvatsakestesise infusioon

Loputuslahus tuleb manustada **pärast** Brineura infusiooni lõpetamist.

1. Kinnitada infusioonikomponentide külge süstal, mis sisaldab arvutatud mahus loputuslahust (vt lõik 6.6).
2. Paigaldada loputuslahust sisaldav süstal süstlapumpa ja programmeerida pump manustama infusiooni kiirusega 2,5 ml tunnis.
 - Programmeerida pumba alarmid signaali andma rõhu, kiiruse ja mahu piirmäärade kõige tundlikumate seadistustega. Vt lähemalt pumba tootja kasutusjuhendist.
 - **Mitte manustada boolusena ega manuaalselt.**
3. Alustada infusiooni loputuslahusega kiirusega 2,5 ml tunnis.
4. Infusioonisüsteemi tuleb infusiooni ajal perioodiliselt kontrollida lekete või manustamishäirete suhtes.
5. Pärast infusiooni lõppu veenduda, et süstlapumbas olev loputuslahuse süstal on tühi. Eraldada ja eemaldada tühi süstal pumbast ja lahutada infusiooniliinist.
6. Eemaldada pordi nõel. Rakendada ettevaatlikult survet ja siduda infusioonikoht raviasutuse tavaravi juhiste kohaselt.
7. Infusioonikomponendid, nõelad, kasutamata lahused ja muud jäätmematerjalid tuleb ära visata kohalike nõuete kohaselt.

Juhiseid Brineura ja loputuslahuse ettevalmistamise kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Eluohtlik anafülaktiline reaktsioon toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes, kui ravimi uuesti kasutamise katse ebaõnnestub (vt lõik 4.4).

CLN2-ga patsiendid, kellel on ventrikuloperitoneaalne šunt.

Brineura't ei tohi manustada, kui esineb ajuvatsakestesise ligipääsu seadme ägeda lekke, seadme häire või seadmega seotud infektsiooni märke (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Seadmega seotud tüsistused

Infektsiooniriski vähendamiseks tuleb Brineura't manustada aseptiliste võtetega. Brineura'ga ravitavatel patsientidel on täheldatud ajuvatsakese ligipääsu seadmega seotud infektsioone, sealhulgas subkliinilisi infektsioone ja meningiiti (vt lõik 4.8). Meningiit võib esineda järgmiste sümptomitega: palavik, peavalu, kaela kangus, valgustundlikkus, iiveldus, oksendamine ja vaimse seisundi muutus. Pea-seljaajuvedeliku proovid tuleb saata rutiinselt analüüsamiseks, et avastada seadmest põhjustatud subkliinilisi infektsioone. Kliinilistes uuringutes manustati antibiootikume, vahetati ajuvatsakesesise ligipääsu seade ning jätkati ravi Brineura'ga.

Enne iga infusiooni peavad tervishoiuspetsialistid kontrollima peanaha seisundit, et tagada ajuvatsakesesise ligipääsu seadme korrasolek. Levinud märgid seadme leketest ja seadme häiretest hõlmavad peanaha turset, punetust, vedeliku ekstravasatsioon või peanaha kummumist ajuvatsakesesise ligipääsu seadme ümber või kohal. Sellegipoolest võivad need märgid ilmuda ka seadmega seotud infektsioonide kontekstis.

Enne Brineura infusiooni alustamist tuleb kontrollida infusioonikohta ja läbitavust, et avastada ajuvatsakesesisesest ligipääsu seadme lekkeid ja/või häireid (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Seadmega seotud infektsioonide tunnused ja sümptomid ei pruugi olla ilmsed, seega peab pea-seljaajuvedeliku proove saatma rutiinselt analüüsimiseks, et avastada seadmest põhjustatud subkliinilisi infektsioone. Seadme korrasoleku kinnitamiseks võib osutada vajalikuks konsulteerida neurokirurgiga. Seadme häire korral tuleb ravi Brineura'ga katkestada ja võib osutada vajalikuks ligipääsu seade enne edasisi infusioone vahetada.

Laboratoorse testimise esialgsete tulemuste kohaselt ja nagu on täheldatud kliinilistes uuringutes, tekivad ajuvatsakesesisesest ligipääsu seadme reservuaari materjalil pärast ligikaudu 4-aastast kasutamist kahjustused. Kahe kliinilise juhtumi puhul ei esinenud ajuvatsakesesisesest ligipääsu seadmetel märke häiretest infusiooni ajal; sellegipoolest ilmnes pärast eemaldamist seadme materjali kahjustumine, mis oli kooskõlas ajuvatsakesesisesest ligipääsu seadmete laboratoorse testimise andmetega. Ligipääsuseade asendati ja patsiendid jätkasid ravi Brineura'ga. Ligipääsuseadme asendamist peab kaaluma enne 4 aasta möödumist Brineura regulaarse manustamise alustamisest, kuid alati tuleb tagada ajuvatsakesesisesest ligipääsu seadme kasutamine meditsiiniseadme tootja juhiste kohaselt.

Ajuvatsakesesisesest ligipääsu seadmega seotud tüsistuste korral lugege täpsemaid juhiseid tootja märgistusest.

Patsientidega, kellel kaldub tekkima ravimite intratserebroventrikulaarsel manustamisel tüsistusi, sealhulgas obstruktiivse hüdrosefaaliaga patsientide puhul, tuleb olla ettevaatlik.

Kliiniline ja laboratoorne jälgimine

Elutähtsaid näitajaid tuleb kontrollida raviasutuses enne infusiooni algust, perioodiliselt infusiooni ajal ja infusiooni järel. Pärast infusiooni lõppu tuleb kliiniliselt hinnata patsiendi seisundit ning kliinilise näidustuse korral võib osutada vajalikuks pikaajalisem jälgimine, eelkõige alla 3 aasta vanuste patsientide puhul.

Patsiente, kellel on esinenud bradükardiat, juhteteede häireid või struktuurset südamehaigust, tuleb infusiooni ajal jälgida elektrokardiogrammi (EKG) abil, sest mõnel CLN2-haigusega patsiendil võivad tekkida juhteteede häired või südamehaigus. Normaalse südamegevusega patsientidel tuleb teha regulaarselt iga 6 kuu järel 12 lülitusega EKG hindamised.

Pea-seljaajuvedeliku proovid tuleb saata rutiinselt analüüsimiseks, et avastada seadmest põhjustatud subkliinilisi infektsioone (vt lõik 4.2).

Anafülaktilised reaktsioonid

Brineura kasutamisel on esinenud anafülaktilisi reaktsioone. Ettevaatusena peab olema Brineura manustamisel kättesaadav sobiv meditsiiniline abi. Anafülaktiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb infusioon kohe katkestada ja alustada sobivat ravi. Patsiente tuleb infusiooni ajal ja pärast infusiooni hoolikalt jälgida. Anafülaksia tekkimisel tuleb ravimi uuesti manustamisel olla ettevaatlik.

Naatriumi- ja kaaliumisisaldus

See ravim sisaldab 17,4 mg naatriumi Brineura ja loputuslahuse viaali kohta, mis on võrdne 0,87%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

Lapsed

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli ravi alguses kaugelearenenud haigus ja < 2 aasta vanuste laste kohta kliinilised andmed puuduvad. Kaugelearenenud CLN2-haigusega patsientidel ja vastsündinutel võib olla hematoentsefaalbarjäär nõrgem. Ravimi potentsiaalselt suurema kontsentratsiooni mõju perifeersele alale ei ole teada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Alfaterliponaas on rekombinantne inimvalk ja selle süsteemne kontsentratsioon on intratserebroventrikulaarse manustamise tõttu piiratud, seetõttu on alfaterliponaasi koostoimete tekkimine tsütokroom P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate ravimitega ebatõenäoline.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfaterliponaasi kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad. Loomadega ei ole alfaterliponaasi reproduktiivuringuid läbi viidud. Ei ole teada, kas alfaterliponaas võib rasedale manustamisel kahjustada loodet või mõjutada reproduktsioonivõimet. Brineura't ei tohi manustada rasedatele, välja arvatud, kui see on hädavajalik.

Imetamine

Andmed alfaterliponaasi/metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada. Ravi ajal Brineura'ga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Loomadel ega inimestel ei ole alfaterliponaasi kasutamisega uuringuid läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alfaterliponaasi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Selles jaotises kirjeldatud kõrvaltoimeid hinnati 24 patsiendil, kellel oli CLN2-haigus ja kellele manustati kuni 141 nädalat kestnud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt vähemalt üks Brineura annus. Kõige sagedamad (> 20%) Brineura kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on palavik, tserebrospinaalvedeliku madal valgusisaldus, EKG kõrvalekalded, oksendamine, ülemiste hingamisteede infektsioonid ja ülitundlikkus. Ühegi patsiendi ravi kõrvaltoimete tõttu ei lõpetatud.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on loetletud täheldatud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi esinemissageduste MedDRA-süsteemi kohaselt, mis on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Brineura kõrvaltoimete esinemissagedus

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistatav termin	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon Konjunktiviit Seadmega seotud infektsioon ^a Meningiit	Väga sage Sage Sage Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus Anafülaktiline reaktsioon	Väga sage Sage
Psühhiaatrilised häired	Ärrituvus	Väga sage
Närvisüsteemi häired	Krambihood ^b Peavalu Pleotsütoos tserebrospinaalvedelikus Pea allalangemise sündroom	Väga sage Väga sage Väga sage Sage
Südame häired	Bradükardia	Sage
Seedetrakti häired	Oksendamine Kõhuvalu Suu limaskesta villid Keele villid Seedetrakti häire	Väga sage Sage Sage Sage Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Nõgestõbi	Sage Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik ^c Närvilisus Valu	Väga sage Sage Sage
Uuringud	Tserebrospinaalvedeliku valgusisalduse suurenemine EKG kõrvalekalded Tserebrospinaalvedeliku valgusisalduse vähenemine	Väga sage Väga sage Väga sage
Toote probleemid	Seadme probleem: seadme leke seadme sulgus ^d seadme paigalt nihkumine ^e Nõelaprobleem ^f	Sage Sage Teadmata Väga sage

^a*Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermis*

^bAtoonilised krambihood, kloonilised krambihood, kukkumishood, epilepsia, generaliseerunud toonilis-kloonilised krambihood, müoklooniline epilepsia, partsiaalsed epilepsiahood, lühiajalised epilepsiahood, krambihood, kobarkrambihood ja epileptiline seisund

^cPalavik hõlmab eelistatavaid koondtermineid „palavik“ ja „kehatemperatuuri tõus“

^dVoolu takistus kateetris

^eSeadme paigalt nihkumist kliinilistes uuringutes ei esinenud

^fInfusiooninõela väljatulek

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Krambid

CLN2-haigus avaldub sageli krampidena, mida sellel rühmal eeldatavalt esineb. Kokkuvõttes tekkis 23 (96%) uuringus osalejale, kellele manustati alfatserliponaasi, näht, mida hõlmas standardiseeritud MedDRA päringu krambihoogude termin. Kõige sagedamini esinenud krambinähtud olid krambihood, epilepsia ja generaliseerunud toonilis-klooniline krambihoog. Kokku esines alfatserliponaasi manustamisega ajaliselt seotud krambinähte 17% ning need olid kerged kuni mõõdukad, 1. või 2. raskusastmega. Kokku 6% kõikidest krambinähtudest loeti olevat seotud alfatserliponaasiga ning raskusastmelt kerged kuni rasked, kõrvaltoimete ühtsete terminoloogiliste kriteeriumite (*Common*

Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) järgi 1. kuni 4. raskusastmega. Krambid kadusid standardsete krambilvastaste raviviisidega ega põhjustanud Brineura'ga ravi lõpetamist.

Ülitundlikkus

Ülitundlikkusreaktsioone esines 14 patsiendil 24-st (58%), keda raviti Brineura'ga. Raskeid (CTCAE järgi 3. aste) ülitundlikkusreaktsioone tekkis kolmel patsiendil ja ükski patsient ravi ei lõpetanud. Kõige sagedamad avaldumisvormid olid palavik koos oksendamisega, pleotsütoos või ärrituvus, mis ei vasta klassikalise immuunsusest tuleneva ülitundlikkuse nähtudele. Neid kõrvaltoimeid täheldati Brineura infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast selle lõppu ning need ei häirinud ravi. Sümptomid leevenesid aja jooksul või antipüreetikumide, antihistamiinsete ainete ja/või glükokortikosteroidide manustamisel.

Immunogeensus

Ravimivastaseid antikehi (*anti-drug antibodies*, ADA) avastati seerumis ja tserebrospinaalvedelikus vastavalt 79%-l ja 21%-l patsientidest, keda raviti alfaterliponaasiga kuni 107 nädalat. Ravimile spetsiifilisi neutraliseerivaid antikehi (*drug-specific neutralizing antibodies*, NAb), mis suudaksid inhibeerida alfaterliponaasi retseptori-vahendatud omastamist rakkude poolt, tserebrospinaalvedelikus ei avastatud. Seerumi või tserebrospinaalvedeliku ADA-tiitrite seost ülitundlikkuse esinemissageduse või raskusastmega ei leitud. Patsiente, kellel tekkisid mõõdukad ülitundlikkusest põhjustatud kõrvaltoimed, testiti ravimile spetsiifilise IgE suhtes ja need osutusid negatiivseteks. Kõrgemate ADA tiitrite ja efektiivsuse mõõtude vähenemise vahel korrelatsioone ei leitud. Seerumi ega tserebrospinaalvedeliku ADA-l ei näinud olevat mõju vastavalt plasma või tserebrospinaalvedeliku farmakokineetikale.

Lapsed

Käimasolev uuring pakub kogemusi kahe 2 aasta vanuse patsiendiga, keda ravitakse Brineura annusega 300 mg igal teisel nädalal (vt lõik 5.1). Senimaani on mõlemad patsiendid saanud 8 infusiooni ja Brineura üldine ohutusprofiil neil noorematel patsientidel näib olevat kooskõlas vanematel lastel täheldatud ohutusprofiiliga. Hetkel pole saadaval kliinilist kogemust Brineura kasutamisest alla 2 aasta vanustel lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed puuduvad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid, ATC-kood: A16AB17.

Toimemehhanism

Alfaterliponaas on inimese tripeptidüülpeptidaas-1 rekombinantne vorm (rhTPP1). Alfaterliponaas on proteolüütiline inaktiivne proensüüm (tsümogeen), mis aktiveeritakse lüsoosoomis. Alfaterliponaas siseneb sihtmärkrakkudesse ja translokeerub katioon-sõltumatu mannoos-6-fosfaadi retseptori (CI-

MPR ehk M6P/IGF2 retseptor) kaudu lüsoosoomi. Alfaterliponaasi glükosüülimise profiili tõttu toimub toimeaine rakkudesse sisenemine ja lüsoosoomidesse suunamine (aktiveerimiseks) ühtlaselt. Aktiveeritud proteolüütiline ensüüm (rhTPP1) lõikab tripeptiide sihtmärkvalgu N-otsast seni teadmata substraadispetsiifilisusega. TPP1 ebapiisavad tasemed põhjustavad CLN2-haigust, mis kutsus esile neurodegeneratsiooni, neuroloogilise funktsiooni kaotuse ja surma lapseas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Brineura ohutust ja efektiivsust hinnati suurendatava annusega avatud kliinilises uuringus 190-201 ja käimasolevas pikaajalises jätku-uuringus 190-202 CLN2-haigusega patsientidel võrreldes ravimata CLN2-haigusega patsientidega loomuliku kulgemise andmebaasist (loomuliku kulgemisega kontrollrühm). Neis uuringutes kasutati haiguse progresseerumise hindamiseks haiguspetsiifilise kliinilise hindamiskaala (vt tabel 3) motoorse ja inimkõne kogusummat. Kummaski valdkonnas määrati 3 skoori (üldiselt normaalne) kuni 0 (sügavalt langenud), võimaliku koguskooriga 6, ning nende vähenemine iga ühiku võrra on teetähisteks varem saavutatud kõndimis- ja kõnefunktsioonide kaotamisel.

Tabel 3. CLN2 kliiniline hindamiskaala

Valdkond	Skoor	Hindamine
Motoorne	3	Üldiselt normaalne kõnnak. Puudub märgatav ataksia, ilma patoloogiliste kukkumisteta.
	2	Iseseisev kõnnak, määratletud võimena kõndida toeta 10 sammu. Ilmne ebastabiilsus ja võib aeg-ajalt kukkuda.
	1	Vajab kõndimisel välist abi või suudab ainult roomata.
	0	Ei suuda enam kõndida ega roomata.
Keel	3	Inimkõne näib normaalne. Arusaadav ja üldiselt vanusele vastav. Halvenemist ei ole veel märgata.
	2	Inimkõne on muutunud äratuntavalt ebanormaalseks: mõned arusaadavad sõnad, võib moodustada mõistete, soovide või vajaduste edasiandmiseks lühilauseid. See skoor näitab võimete langust võrreldes eelmise tasemega (lapse individuaalselt saavutatud maksimaalne tase).
	1	Vaevu arusaadav. Vähe arusaadavaid sõnu
	0	Arusaadavaid sõnu ega hääliitsusi ei ole

Kokku 24 patsienti vanuses 3 kuni 8 aastat said ravi Brineura'ga 300 mg üle nädala. Uuringus 190-201 raviti 23 patsienti 48 nädalat (1 patsient katkestas pärast 1 nädala möödumist võimetuse tõttu järgida uuringu protseduure). Keskmise ravieelne CLN2 skoor oli 3,5 (standardhälve (SD) 1,20) vahemikus 1 kuni 6; ühtki patsienti kaugelarenenud haigusega ei uuritud (uuringusse kaasamise kriteerium: kergelt kuni mõõdukalt progresseerunud CLN2-haigus). Kõik 23 patsienti osalesid uuringus 190-201 lõpuni ja jätkasid osalemist käimasolevas jätku-uuringus 190-202, kus neid raviti Brineura'ga annuses 300 mg üle nädala maksimaalselt 124 nädalat.

Uuringute 190-201 ja 190-202 tulemusi võrreldi loomuliku kulgemisega kontrollrühmaga, millesse kuulusid patsiendid, kes vastasid uuringute 190-201 ja 190-202 kaasamiskriteeriumitele. Loomuliku kulgemisega kontrollrühma tulemuste kohaselt on CLN2-haigus kiiresti progresseeruv neurodegeneratiivne haigus, mille käigus vähenevad prognoositavalt motoorne ja inimkõne funktsioon, CLN2-skoori hinnangulise keskmise langusega 2 punkti võrra 48 nädala jooksul.

Ravitoimet patsientidel, kellele manustati Brineura't, hinnati CLN2 kliinilise hindamiskaala põhjal ja tulemusi võrreldi prognoositava langusega 2 punkti võrra 48 nädala jooksul loomuliku kulgemisega kontrollrühmas. Uuringus 190-201 20 patsiendil 23-st (87%), kellele manustati 48 nädala jooksul Brineura't, ei esinenud pöördumatu 2-punktiline langus nagu on täheldatud ravimata patsientide rühmas ($p = 0,0002$, binoomtest eeldusel, et $p_0 = 0,50$). Kokku 15 patsiendil 23-st (65%) CLN2-skoor ei vähenenud üleüldiselt olenemata ravieelsest skoorist ning kahel neist 15 patsiendist suurenes skoor raviperioodil ühe punkti võrra. Viiel patsiendil tekkis vähenemine ühe punkti võrra ja 3 patsiendil tekkis 2-punktiline vähenemine.

Uuringus 190-201 oli Brineura'ga annuses 300 mg üle nädala ravitud patsientidel keskmine languse määr 48 nädala jooksul 0,40 punkti. Võrreldes loomulikult kulgemisel põhineva eeldatava languse määraga on uuringu tulemused statistiliselt olulised ($p < 0,0001$) (vt tabel 4). Täheldatud ravitoimet loeti ravimata CLN2-haiguse loomulikku kulgu arvestades kliiniliselt oluliseks.

Tabel 4. 0- kuni 6-punktiline motoorne-inimkõne CLN2 kliiniline hindamiskaala: languse määr 48 nädala jooksul (ravikavatsuslik populatsioon)

Languse määr (punkte 48 nädala jooksul) ^a	Kokku (n = 23)	p-väärtus ^b
Keskmine (standardhälve)	0,40 (0,809) ^c	< 0,0001
Mediaan	0,00	
Min, max	-0,88, 2,02	
95% usaldusvahemiku piirid	0,05, 0,75	

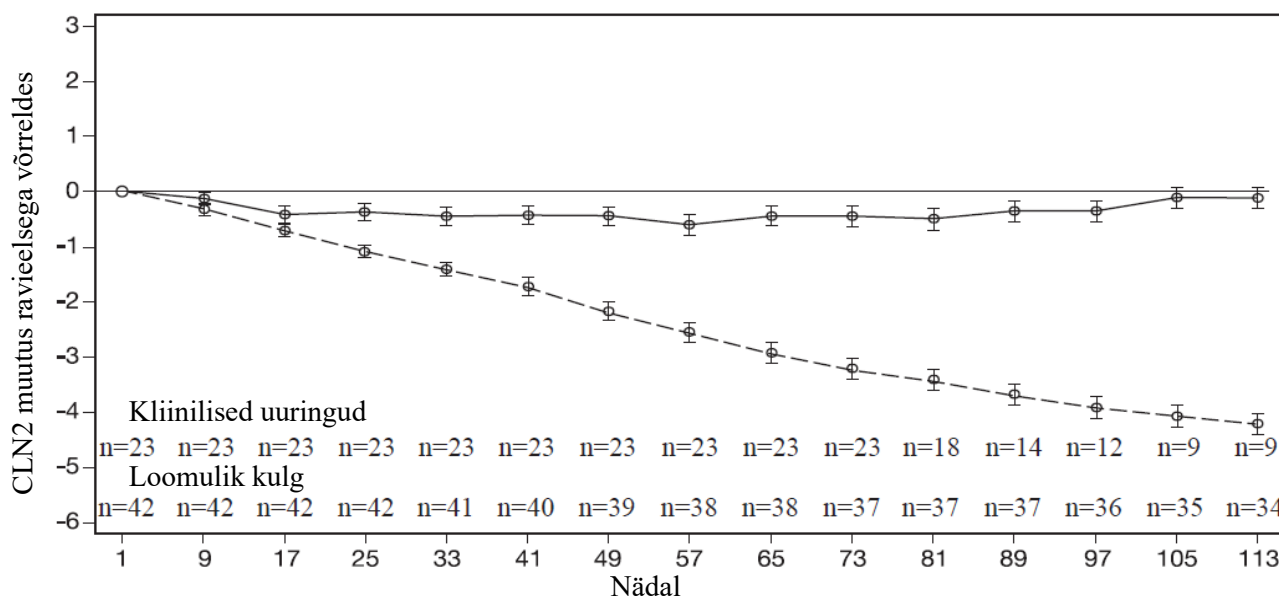
^a Patsientide languse määr 48 nädala kohta: (ravieelne CLN2 skoor – viimane CLN2 skoor) / (48 nädala kaupa möödunud aeg)

^b p väärtus põhineb 1 valimiga T testil, milles võrreldakse languse määra väärtusega 2

^c Positiivsed hinnangud näitavad kliinilist langust; negatiivsed hinnangud näitavad kliinilist paranemist

Käimasolevas uuringus 190-202 (03. juuni 2016 seisuga) ravitoime jätkuvalt püsib, kui vaadelda languse määra Brineura'ga ravitavatel patsientidel võrreldes loomuliku kulgemisega kontrollrühmaga (N=42 patsienti) (vt joonis 2).

Joonis 2. CLN2 skoori keskmine muutus ravieelsega võrreldes (loomuliku kulgemisega kontrollrühm vs. Brineura'ga ravitavad patsiendid, 300 mg üle nädala)



Püsttulbad näitavad keskmise väärtuse standardviga
Pidev joon: kliinilised uuringud 190-201 ja 190-202
Katkendjoon: 190-901 loomuliku kulgemisega kontrollrühm

Nägemise ja krampide skoorid kombineeritult CLN2 skooriga (motoorne ja inimkõne valdkond) püsivad stabiilsetena. MRT volumeetriselised mõõtmised näitavad kaotuse kahanevat kiirust.

Lapsed

Tähtis on alustada lastel ravi võimalikult varases eas, kuigi keskses uuringus lapsi vanuses alla 3 aasta ei osalenud.

Uuring 190-203 on käimasolev avatud kliiniline uuring, milles hinnatakse ohutust ja efektiivsust patsientidel alates sünnist kuni 18 aasta vanuseni. Annustamisel lähtuti ajumassi väärtuste erinevuste analüüsist alla 3 aasta vanustel lastel. Senised ohutusosalused tulemused noorematel patsientidel näivad olevat vastavuses vanemate laste puhul täheldatud ohutusprofiilile. Hetkel pole saadaval kliinilist kogemust Brineura kasutamisest alla 2 aasta vanustel lastel. (vt lõik 4.8).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Brineura'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta CLN2 korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Erandlikud asjaolud

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal üle ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfatserliponaasi farmakokineetikat hinnati CLN2-haigusega patsientidel, kellele manustati ajuvatsakestesisese infusiooniga üle nädala 300 mg ligikaudu 4,5 tunni jooksul .

Kõik farmakokineetilised parameetrid olid sarnased pärast esmast infusiooni 1. päeval ja järgmisi infusioone 5. ja 13. nädalal, mis ei näita alfatserliponaasi akumulierumist ega ajast sõltuvat farmakokineetikat tserebrospinaalvedelikus või plasmas selle manustamisel annuses 300 mg üle nädala. Tserebrospinaalvedelikus hinnati farmakokineetilisi parameetreid 17 patsiendil ja kokkuvõtte on esitatud allpool tabelis 5. Alfatserliponaasi farmakokineetikat plasmas hinnati 13 patsiendil ja selle mediaanne T_{max} oli 12 tundi (alates infusiooni algusest), keskmine C_{max} oli 1,39 µg/ml ja keskmine AUC_{0-t} oli 24,1 µg tunnis/ml. Seerumi ega tserebrospinaalvedeliku ADA-l ei näinud olevat mõju vastavalt plasma või tserebrospinaalvedeliku farmakokineetikale.

Tabel 5. Farmakokineetilised omadused pärast 300 mg alfatserliponaasi esimest ajuvatsakestesisest infusiooni (kestus ligikaudu 4 tundi) tserebrospinaalvedelikku

Parameeter	Tserebrospinaalvedelik (N = 17) Keskmine (standardhälve)
T_{max}^* , tundides	4,50 [4,25, 5,75]
C_{max} , µg/ml	1490 (942)
AUC_{0-t} , µg-h/ml	9510 (4130)
V_z , ml	435 (412)
Kliirens (ml/h)	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, h	7,35 (2,90)

* T_{max} väljendatud ajana ~4-tunnise infusiooni algusest ja esitatud mediaanina [min, max] ning esimeses valimi ajapunktis pärast infusiooni

Jaotumine

Alfatserliponaasi hinnanguline jaotumismaht pärast ajuvatsakestesest infusiooni 300 mg ($V_z = 435$ ml) ületab tserebrospinaalvedeliku tüüpilist mahtu (100 ml), mis näitab jagunemist kudedes väljapool tserebrospinaalvedelikku. Suured tserebrospinaalvedeliku ja plasma C_{max} ja AUC_{0-t} vahelised suhtarvud (vastavalt ligikaudu 1000 ja 400) näitavad, et suurem osa manustatud alfatserliponaasist lokaliseerub kesknärvisüsteemis. Alfatserliponaasi ajuvatsakestesese manustamise tulemusena ei teki silmas eeldatavalt terapeutilisi kontsentratsioone piiratud ligipääsu tõttu tserebrospinaalvedelikust reetina kahjustatud rakkudesse ning reetina-verre barjääri olemasolu tõttu.

Eritumine

Alfatserliponaas on valk ja laguneb metabolismi käigus eeldatavalt peptiidide hüdrolüüsi teel. Seetõttu maksafunktsiooni kahjustus eeldatavalt alfatserliponaasi farmakokineetikat ei mõjuta.

Alfatserliponaasi eritumist neerude kaudu loetakse vähetahtsaks kliirensi teeks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse annuse toksilisuse uuringutest ahvidel ja korduva annuse uuringutest taksikoera klassikalise hilises imikueas tekkinud II tüüpi neuronaaalse tseroidse lipofustinoosi mudeliga saadi alfatserliponaasi kohta piiratud hulgal prekliinilisi ohutusandmeid. See haiguse mudel võimaldas eelkõige uurida alfatserliponaasi farmakodünaamilisi ja farmakokineetilisi omadusi, kuid selle eesmärk oli ka hinnata aine toksilisust. Nende uuringute tulemused taksikoortel ei võimalda siiski usaldusväärset prognoosida ohutust inimesel, sest alfatserliponaasi infusioonide raviskeem oli erinev ja varieerus suuresti ka sama uuringu piires raskuste tõttu püsikateetri süsteemiga ja märgatavate ülitundlikkusreaktsioonide tekkimise tõttu. Peale selle hõlmasid need uuringud väga väikest loomade arvu, neis testiti enamasti vaid üht annuserühma ja puudusid nõuetekohased kontrollrühmad. Seega ei ole prekliiniline arendustegevus andnud alfatserliponaasi kliinilise ohutuse kohta kindlaid andmeid. Genotoksilisust, kantserogensust ja reproduktsioonitoksilisust ei ole uuritud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Brineura infusioonilahus ja loputuslahus

kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat
naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
naatriumkloriid
kaaliumkloriid
magneesiumkloriidheksahüdraat
kaltsiumkloriidihüdraat
süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Sulatatud Brineura ja loputuslahus tuleb kohe ära kasutada. Ravimit võib avamata viaalidest välja võtta alles vahetult enne kasutamist. Kui kohene kasutamine ei ole võimalik, tuleb Brineura või loputuslahuse avamata viaale hoida külmkapis (2 °C...8 °C) ja kasutada 24 tunni jooksul.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 12 tunni jooksul toatemperatuuril (19 °C...25 °C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb avatud viaalid või süstaldes hoitav ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida püstiasendis sügavkülmas (-25 °C kuni -15 °C).
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Viaalide transportimine

Transportida ja turustada külmutatult (-85 °C kuni -15 °C).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Brineura infusioonilahus ja loputuslahus

I tüüpi klaasist viaal butüülkummist punnkorgi, eemaldatava polüpropüleenkatte ja gofreeritud alumiiniumümbrisega. Brineura'1 on roheline eemaldatav kate ja loputuslahusel on kollane eemaldatav kate.

Pakendi suurus:

Pakendis on kaks viaali, millest kumbki sisaldab 150 mg alfaterliponaasi 5 ml infusioonilahuses; ja üks viaal, mis sisaldab 5 ml loputuslahust.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Brineura't tuleb manustada infusioonikomponentidega, mille keemiline ja füüsikaline sobivus Brineura ja loputuslahusega on tõestatud. Brineura manustamiseks tuleb kasutada CE-märgiga ajuvatsakesesise ligipääsu seadmeid ja allpool loetletud (või nendega samaväärseid) ühekordselt kasutatavaid komponente.

Brineura sobib kokku ajuvatsakesesise ligipääsu seadmetega, mis on valmistatud silikoonist kupli ja roostevabast terasest või polüpropüleenist alusega, mis on kinnitatud silikoonkateetri külge.

Brineura sobib kokku ühekordselt kasutatavate infusioonikomponentidega, mis on valmistatud PVC-st, PVC (mitte-DEHP) polüetüleenist, polüeetersulfoonist (PES), polüpropüleenist (PP) ja PTFE-st.

Brineura ja loputuslahuse ettevalmistamine manustamiseks

Brineura ja loputuslahuse nõuetekohaseks manustamiseks on vajalikud järgmised (komplekti mittekuuluvad) komponendid (vt joonis 1, lõik 4.2). Kõik infusioonikomponendid peavad olema steriilsed. Brineura't ja loputuslahust tarnitakse ja säilitatakse külmutatult (vt lõik 6.4).

- Programmeeritav süstlapump sobiva manustamisvahemikuga, manustamiskiiruse täpsusega ja alarmidega väära manustamise või ummistuse korral. Pump peab olema programmeeritav ravimi manustamiseks püsiva kiirusega 2,5 ml/h.
- Kaks pumbaseadmega ühilduvat ühekordselt kasutatavat süstalt. Süstla soovitatav maht on 10–20 ml.
- Kaks ühekordselt kasutatavat hüpodermilist süstlanõela (21 G, 25,4 mm).
- Üks ühekordselt kasutatav infusioonikomplekt. Vajaduse korral lisada pikendusvoolik. Soovitatav pikkus on 150 cm kuni 206 cm (mitte üle 400 cm) ja sisediameeter 0,1 cm.
- Nõutav on 0,2 µm sisefilter. Sisefilter võib olla osa infusioonikomplektist. Sisefilter tuleb paigaldada pordi nõelale võimalikult lähedale.

- Mittelõikava otsaga pordinõel suurusega 22 või väiksem ja soovitatava pikkusega 16 mm. Pordi nõela valimiseks lugege ajuvatsakesesisesest ligipääsu seadme tootja soovitusi.
- Üks tühi steriilne ühekordselt kasutatav süstal (pea-seljaajuvedeliku kogumiseks, et läbitavust kontrollida).

Sulatada Brineura ja loputuslahus

Sulatada Brineura viaale ja loputuslahuse viaali toatemperatuuril ligikaudu 60 minutit. **Mitte** sulatada ega soojendada viaale muul viisil. **Mitte** loksutada viaale. Sulamise ajal tekib kondensatsioon. Viaale on soovitatav sulatada karbist väljas.

Brineura ja loputuslahus tuleb täielikult sulatada ja kohe ära kasutada (vt lõik 6.3).

Mitte külmutada viaale uuesti ega külmutada Brineura või loputuslahusega süstlaid.

Kontrollida sulatatud Brineura ja loputuslahusega viaale

Kontrollida viaale veendumaks, et need on täielikult sulanud. Brineura lahus peab olema selge kuni veidi opalestseeruv ning värvitu kuni helekollane. Brineura viaalid võivad vahel sisaldada peenikesi läbipaistvaid kiude või läbipaistmatuid osakesi. Need on alfatserliponaasile omased osakesed. Need osakesed eemaldatakse 0,2 µm sisefiltriga ega mõjuta avastataval määral Brineura puhtust ega tugevust.

Loputuslahus võib sisaldada osakesi, mis viaali täielikul sulamisel lahustuvad. Loputuslahus peab olema selge ja värvitu.

Mitte kasutada, kui lahused on värvi muutnud või kui lahustes on muid võõrosakesi.

Brineura väljavõtmine

Märkida ühele kasutamata steriilsele süstlale „Brineura“ ja kinnitada süstlanõel. Eemaldada mõlemalt Brineura viaalilt roheline eemaldatav kate. Tõmmata aseptilisi võtteid kasutades vajalikule annusele vastav Brineura lahuse maht (vt tabel 1 lõigus 4.2) steriilsesse süstlasse tähistusega „Brineura“. Mitte lahjendada Brineura't. Mitte segada Brineura't teiste ravimitega. Visata nõel ja tühjad viaalid ära kohalike nõuete kohaselt.

Loputuslahuse väljavõtmine

Määrata kindlaks vajalik loputuslahuse kogus Brineura täieliku manustamise tagamiseks ajuvatsakesesse. Arvutada loputuse maht, lisades kõikide infusioonikomponentide, sealhulgas ajuvatsakesesisesest ligipääsu seadme eeltäitmismahu.

Märkida ühele kasutamata steriilsele süstlale „loputuslahus“ ja kinnitada süstlanõel. Eemaldada loputuslahuse viaalilt kollane eemaldatav kate. Tõmmata aseptilisi võtteid kasutades viaalist uude steriilsesse süstlasse tähistusega „loputuslahus“ sobiv kogus loputuslahust. Visata nõel ja viaal ülejäänud lahusega ära kohalike nõuete kohaselt.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1192/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. mai 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive, Novato
94949
Ameerika Ühendriigid

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Brineura turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja teavituspõhise programmi sisu ja vormi, sealhulgas teavituskanalid, teabe levitamise viisid ja programmi muud aspektid riigi pädeva ametiasutusega kokku leppima.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Brineura turule tuuakse, seadmega seotud probleemidega (infektsioon/blokeerumine / paigalt nihkumine) seotud teadaolevate tuvastatud riskide vältimiseks ja vähendamiseks kõikide ravimit eeldatavalt käsitsema/manustama hakkavate tervishoiutöötajate varustamise teabeprogrammiga, mis peab sisaldama järgmist teavet:

- kuidas Brineura't säilitada;
- seadmega seotud tüsistused (s.t infektsioonid, seadme leke ja/või rike; seadme korrasolekut peab kinnitama neurokirurg);
- kuidas Brineura't ja loputuslahust ette valmistada;
- Brineura intratserebroventrikulaarse infusiooni ja loputuslahuse manustamise (pärast Brineura infusiooni lõpulejõudmist) üksikasjalik kirjeldus sammude kaupa;
- kuidas patsiente Brineura saamise ajal jälgida.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring (PASS): uuring 190-504. Alfatserliponaasi pikaajalise ohutuse, sealhulgas tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide ja anafülaktiliste reaktsioonide esinemise hindamiseks peab müügiloa hoidja esitama II tüüpi neuronaaalse tseroidse lipofustsinoosiga (CLN 2) patsientide registrist saadud piisavatel lähteandmetel põhineva uuringu tulemused.	Iga-aastased aruanded esitatakse iga-aastase uuesti hindamise raames
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: uuring 190-203. CLN2 motoorse-keelelise skaala põhjal progresseerumise edasilükkumisenähtude avalduva raviefektiivsuse edasiseks uurimiseks ja alfatserliponaasi ohutuse ja talutavuse edasiseks hindamiseks esitab müügiloa hoidja uuringu 190-203 tulemused vähemalt 5 patsiendi kohta vanuses alla 2 aasta.	Veebruar 2023

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brineura 150 mg infusioonilahus
alfatserliponaas

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks Brineura vial sisaldab 150 mg alfatserliponaasi 5 ml lahuses (30 mg/ml)

3. ABIAINED

Brineura ja loputuslahuse abiained:
kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat;
naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat;
naatriumkloriid;
kaaliumkloriid;
magneesiumkloriidheksahüdraat;
kaltsiumkloriidihüdraat;
süstevesi.

Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus
150 mg/5 ml
Kaks Brineura 5 ml infusioonilahuse vial
Üks 5 ml loputuslahuse vial

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks
Sulatada toatemperatuuril ja kasutada kohe.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intratserebroventrikulaarne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Avatud viaalid või süstaldes sisalduv ravim tuleb kohe ära kasutada. Kasutamisaegse kõlblikkusaja ja säilitustingimuste järgimise eestvastutab kasutaja.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida püstiasendis sügavkülmas (-25 °C...-15 °C).
Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult.
Transportida ja turustada külmutatult (-85 °C...-15 °C).

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1192/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL (Brineura infusioonilahus)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Brineura 150 mg infusioonilahus
alfatserliponaas
Intratserebroventrikulaarne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

150 mg/5 ml

6. MUU

Enne kasutamist sulatada.
Manustada Brineura enne loputuslahust.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL (loputuslahus)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Brineura loputuslahus
Intratserebroventrikulaarne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

6. MUU

Enne kasutamist sulatada.
Manustada loputuslahus pärast Brineura't.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Brineura 150 mg infusioonilahus alfatserliponaas

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist teile või teie lapsele lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Brineura ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Brineura manustamist teile või teie lapsele
3. Kuidas Brineura't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Brineura't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Brineura ja milleks seda kasutatakse

Brineura sisaldab toimeainena alfatserliponaasi, mis kuulub ensüümasendusravi ravimirühma. Seda kasutatakse II tüüpi neuronaalse tseroidse lipofustsiinooosi (CLN2) ehk tripeptidüülpeptidaas-1 (TPP1) puudulikkusega patsientide raviks.

CLN2-haigusega inimestel puudub ensüüm TPP1 või seda on liiga vähe ning see põhjustab selliste ainete kogunemist, mida nimetatakse lüsosomaalseteks ladestusteks. CLN2-haigusega inimestel ladestuvad need ained teatavatesse kehaosadesse, põhiliselt ajju.

Kuidas Brineura toimib

See ravim asendab puuduvat ensüümi TPP1, mis vähendab lüsosomaalsete ladestuste teket. Selle ravimi toimel haiguse progresseerumine aeglustub.

2. Mida on vaja teada enne Brineura manustamist teile või teie lapsele

Brineura't ei tohi manustada

- kui teil või teie lapsel on tekkinud eluohtlikke allergilisi reaktsioone alfatserliponaasi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6) ja need reaktsioonid tekivad alfatserliponaasi edasisel manustamisel uuesti;
- kui teile või teie lapsele on implanteeritud seade ajust liigse vedeliku väljavoolu võimaldamiseks;
- kui teil või teie lapsel on praegu seadmest põhjustatud infektsiooni märke või probleeme. Teie arst võib otsustada ravi jätkata pärast seadmest põhjustatud infektsiooni või probleemide kadumist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile või teie lapsele manustatakse Brineura't, pidage nõu oma arstiga.

- Teil või teie lapsel võib tekkida probleeme seoses implanteeritava seadmega, mida kasutatakse ravi ajal Brineura'ga (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”), sealhulgas infektsioon või seadme häire. Märkide hulka sellest, et teil või teie lapsel võib olla infektsioon, kuuluvad palavik, peavalu, kaela kangus, valgustundlikkus, iiveldus, oksendamine ja vaimse seisundi muutus. Märkide hulka probleemidest seadmega kuuluvad peanaha turse, punetus, vedeliku leke seadmest ja peanaha kummumine. Kui seade on vaja vahetada või kuni infektsiooni paranemiseni võidakse ravi katkestada. Kasutamisel 4 aasta jooksul võib osutuda vajalikuks ligipääsuseadme asendamine, mille teeb kindlaks teie arst. Kui teil on seadme kohta küsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Selle ravimi kasutamisel võib tekkida eluohtlikke allergilisi reaktsioone (anafülaktilised reaktsioonid). Teie arst jälgib teid või teie last eluohtlike allergiliste reaktsioonide sümptomite suhtes, nagu nõgestõbi, sügelus või õhetus, huulte, keele ja/või kõri turse, külmavärinad, südametegevuse kiirenemine, hingeldus, häälekähedus, sõrmeotste või huulte ümbruse siniseks muutumine, madal lihastoonus, minestamine, kõhulahtisus või pidamatus. Nende sümptomite tekkimisel pöörduge kohe arsti poole.
- Teie arst kontrollib teie või teie lapse südame löögisagedust, vererõhku, hingamissagedust ja kehatemperatuuri enne ravi, ravi ajal ja pärast ravi. Arst võib otsustada vajaduse korral täiendavalt jälgida.
- Teie arst kontrollib iga 6 kuu järel südame elektrilist aktiivsust (EKG) kõrvalekallete suhtes. Kui teil või teie lapsel on esinenud südamehäireid, jälgib teie arst või meditsiiniõde iga infusiooni ajal teie südametegevust.
- Teie arst võib saata ajurvedeliku proove kontrollimiseks infektsiooni suhtes.
- Seda ravimit ei ole kasutatud patsientidel, kellel on ravi alguses kaugelearenenud haigus, ega lastele alla 2 aasta vanuse. Arst arutab teiega Brineura'ga ravimise sobivust teile või teie lapsele.

Muud ravimid ja Brineura

Teatage oma arstile, kui teie või teie laps võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne ravi saamist selle ravimiga nõu oma arstiga.

Te ei tohi saada seda ravimit raseduse ajal, välja arvatud, kui see on tingimata vajalik. Ei ole teada, kas see ravim võib kahjustada teie sündimata last.

Seda ravimit ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima.

Ei ole teada, kas see ravim mõjutab inimeste viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Selle ravimi toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole teada. Pidage nõu oma arstiga.

Brineura sisaldab naatriumi ja kaaliumi

Ravim sisaldab 17,4 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,87%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (39 mg) kaaliumi ühes viaalis, see tähendab, on põhimõtteliselt „kaaliumivaba“.

3. Kuidas Brineura't manustatakse

Teile või teie lapsele tuleb teha operatsioon seadme implanteerimiseks, mille kaudu manustatakse seda ravimit. See seade aitab ravimil jõuda vajalikku aju ossa.

Seda ravimit manustab haiglas või kliinikus ravimite ajuvatsakesesiseses manustamises (ajuvedelikku infundeerimises) kogenud arst.

Seda ravimit ei ole manustatud alla 2 aasta vanustele ega üle 8 aasta vanustele patsientidele (vanus kliinilise uuringu alguses). Väheste 2 aasta vanuste laste kohta on olemas piiratud kogemused.

Selle ravimi soovitatav annus põhineb teie või teie lapse vanusel ning arst või meditsiiniõde manustab seda üle nädala järgmiselt:

- sünd kuni < 6 kuud: 100 mg
- 6 kuud kuni < 1 aasta: 150 mg
- 1 aasta kuni < 2 aastat: 200 mg (esimesed 4 annust), 300 mg (kõik edasised annused)
- ≥ 2 aastat: 300 mg

Teie arst võib kohandada teie või teie lapse annust või ravimi manustamise aega, kui infusioon ei ole talutav, esineb allergiline reaktsioon või on võimalik rõhu tõus ajus.

Ravimit pumbatakse aeglaselt implanteeritud seadme kaudu. Pärast ravimi manustamist manustatakse lühemalt lahust Brineura väljaloputamiseks infusiooniseadmest, et kogu annus jõuaks ajju. Ravimit ja lahust manustatakse ligikaudu 2 tunni kuni 4 tunni ja 30 minuti jooksul olenevalt teie või teie lapse annusest. Teie arst võib olenevalt teie ravivastusest vähendada annust või aeglustada infusiooni.

Teie arst võib manustada enne iga ravi selle ravimiga teile või teie lapsele ravimeid, näiteks palavikuvastaseid ravimeid palaviku alandamiseks või antihistamiinseid aineid allergiliste reaktsioonide raviks, et vähendada kõrvaltoimeid, mis võivad tekkida ravi ajal või veidi pärast ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmine kõrvaltoime:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- krambid (krambihood)
- reaktsioonid ravimi manustamise ajal või veidi pärast manustamist, nagu nõgestõbi, sügelus või õhetus, huulte, keele ja/või kõri turse, hingeldus, häälekähedus, sõrmeotste või huulte ümbruse siniseks muutumine, madal lihastoonus, minestamine või pidamatus

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- seadmega seotud bakteriaalsed infektsioonid
- raske allergiline reaktsioon (anafülaktilised reaktsioonid)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- seadmega seotud infektsioonist tulenev ajupõletik (meningiit)

See ravim võib põhjustada ka muid kõrvaltoimeid.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- palavik
- oksendamine
- ärritus
- peavalu
- laboratoorsel jälgimisel avastatud ajuvedeliku valgusisalduse suurenemine või vähenemine
- südame elektrilise aktiivsuse (EKG) kõrvalekalded

- laboratoorsel jälgimisel avastatud seljaajuvedelikus suurenenud rakke
- nina või kõri turse (külmetushaigus)
- nõelaprobleem (infusiooninõel kukub paigaldatud seadmest välja)

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- südametegevuse aeglustumine
- seade ei toimi õigesti infusiooni ettevalmistamisel avastatud blokeerumise tõttu
- valu
- lööve
- nõgestõbi
- pea allalangemine (lõua langemine rinnale)
- kõhuvalu
- seadme leke
- villid suus või keelel
- laugude või silmavalgete turse või punetus (konjunktiviit)
- närvilisus
- mao- või soolehäired

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- seade on paigalt nihkunud ega toimi infusiooni ettevalmistamisel õigesti

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Brineura't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalidel ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaja lõpp viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida püstiasendis sügavkülmas (-25 °C kuni -15 °C). Hoida originaalpakendis. Hoida valguse eest kaitstult. Transportida ja turustada külmutatult (-85 °C kuni -15 °C).

Sulatatud Brineura ja loputuslahus tuleb kohe ära kasutada. Selle ravimi võib avamata viaalidest välja võtta vahetult enne kasutamist. Kui ravimit ei kasutata kohe, tuleb avamata Brineura või loputuslahuse viaale hoida külmkapis (2 °C...8 °C) ja kasutada need ära 24 tunni jooksul.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul toatemperatuuril (19 °C...25 °C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb avatud viaalid või süstaldes hoitav ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Brineura säilitamise eest vastutab teie arst või apteeker. Nende ülesanne on ka kasutamata jäänud Brineura nõuetele vastav hävitamine.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Brineura sisaldab

- Toimeaine on alfatserliponaas. Üks Brineura viaal sisaldab 150 mg alfatserliponaasi 5 ml lahuses. 1 ml infusioonilahust sisaldab 30 mg alfatserliponaasi.
- Brineura infusioonilahuse ja loputuslahuse teised koostisained on: kahealuseline naatriumfosfaatheptahüdraat, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, naatriumkloriid, kaaliumkloriid, magneesiumkloriidheksahüdraat, kaltsiumkloriidihüdraat ja süstevesi (vt lõik 2 „Brineura sisaldab naatriumi ja kaaliumi”)

Kuidas Brineura välja näeb ja pakendi sisu

Brineura ja loputuslahus on infusioonilahused. Brineura infusioonilahus on selge kuni veidi opalestseeruv, värvitu kuni helekollane ning võib vahel sisaldada peenikesi läbipaistvaid kiude või läbipaistmatuid osakesi. Loputuslahus on selge ja värvitu.

Pakendi suurus: pakendis on kaks Brineura infusioonilahuse viaali ja üks loputuslahuse viaal, millest igaüks on 5 ml lahust

Müügiloa hoidja ja tootja

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Iirimaa

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

IV LISA

PÕHJENDUS ÜHEKS TÄIENDAVAKS UUENDUSEKS

Põhendus üheks täiendavaks uuenduseks

Pärast esialgse müügiloa andmist kättesaadavaks saanud andmete põhjal leiab Euroopa Raviameti (EMA) inimravimite komitee (CHMP), et Brineura kasu-riski suhe on jätkuvalt positiivne, kuid leiab, et täiendav uuendamine on vajalik järgmistel põhjustel:

Esmase müügiloa raames erandlikel asjaoludel on erikohustusena (specific obligation, SOB) vastu võetud müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring (uuring 190-203). lõplike kliinilise uuringu andmete esitamise ajal on nõutav kõigi andmete põhjalik hindamine, eriti efektiivsuse ja ohutuse andmete põhjalik hindamine alla 2-aastaste patsientide puhul. See hõlmab kehtivate annustamissoovituste asjakohasust efektiivsuse ja ohutuse osas noorematel lastel (alla 3-aastastel), võttes arvesse olemasolevaid farmakokineetilisi andmeid.

Müügiloa teistkordne uuendamine on vajalik täitmata SOB-i, st lõpetamata müügiloa andmise järgse efektiivsusuuringu, uuringu 190–203 tõttu.