

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brineura 150 mg infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Brineura-lääkepullo sisältää 150 mg serliponaasi alfaa* 5 millilitrassa liuosta.

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 30 mg serliponaasi alfaa.

*Tuotettu kiinankääpiöhamsterin munasarjasoluissa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi lääkepullo sisältää 17,4 mg natriumia 5 millilitrassa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai hieman kellertävä liuos, joka voi joskus sisältää ohuita läpikuultava säikeitä tai läpinäkymättömiä hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Brineura on tarkoitettu neuronaalisen seroidilipofuskiinosisen tyyppi 2:n (CLN2), toiselta nimeltään tripeptidyylipeptidaasi 1:n (TPP1) puute, hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Brineuraa saa antaa vain koulutettu terveydenhuollon ammattilainen, joka on perehtynyt kliinisesti aivokammion sisäiseen antotapaan.

Annostus

Suosittelun annos on 300 mg serliponaasi alfaa annettuna joka toinen viikko infuusiona aivokammioon.

Alle 2-vuotiaille potilaille suositellaan pienempiä annoksia, ks. kohta pediatriiset potilaat.

Potilaille suositellaan esilääkitykseksi antihistamiineja, kuumelääkkeen kanssa tai ilman sitä, 30–60 minuuttia ennen infuusion alkua.

Pitkäaikainen hoito pitää arvioida säännöllisesti kliinisesti sen arvioimiseksi, pidetäänkö hyötyjä suurempana kuin yksittäiseen potilaaseen kohdistuvia mahdollisia riskejä.

Annoksen sovittaminen

Voi olla aiheellista harkita annoksen sovittamista potilaille, jotka eivät mahdollisesti siedä infuusiota. Annosta voidaan pienentää 50 % ja/tai infuusionopeutta voidaan hidastaa.

Jos infuusio keskeytetään yliherkkyyksireaktion vuoksi, se pitää aloittaa uudelleen noin puolella siitä infuusionopeudesta, millä yliherkkyyksireaktio ilmeni.

Infuusio pitää keskeyttää ja/tai infuusionopeutta pitää hidastaa lapsilla, joilla hoitavan lääkärin arvion mukaan kallonsisäinen paine mahdollisesti kohoaa infuusion aikana, mihin viittaavat oireet, kuten päänsärky, pahoinvointi, oksentelu tai henkisen tilan aleneminen. Nämä varotoimet ovat erityisen tärkeitä alle 3-vuotiailla lapsilla.

Pediatriiset potilaat

Brineuran turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Kahden (2) vuoden ikäisiä lapsia koskevat tiedot ovat rajallisia, ja alle 2-vuotiaista lapsista ei ole saatavana lainkaan tietoa (ks. kohta 5.1). Alle 2-vuotiaiden lasten annostelu on arvioitu aivojen massan perusteella.

Kliinisissä tutkimuksissa Brineura-hoidon aloitusikä oli 2–8 vuotta. Yli 8-vuotiaita lapsia koskevat tiedot ovat rajallisia. Hoidon tulee perustua lääkärin arvioon yksittäiselle potilaalle koituvista hyödyistä ja haitoista.

Annostelu perustuu potilaan ikään hoidon aikana ja se pitää sovittaa sen mukaisesti (ks. taulukko 1). Alle 3-vuotiaalle suositeltu annos perustuu meneillään olevaan kliiniseen tutkimukseen 190-203 (ks. kohta 5.1).

Taulukko 1: Brineuran annos ja tilavuus

Ikäryhmät	Joka toinen viikko annettava kokonaisannos (mg)	Brineura-liuoksen tilavuus (ml)
Syntymä – < 6 kuukautta	100	3,3
6 kuukautta – < 1 vuotta	150	5
1 vuosi – < 2 vuotta	200 (ensimmäiset 4 annosta) 300 (seuraavat annokset)	6,7 (ensimmäiset 4 annosta) 10 (seuraavat annokset)
2 vuotta ja vanhempi	300	10

Antotapa

Aivokammioon.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Aseptista tekniikkaa täytyy noudattaa tarkoin valmistelevien toimenpiteiden ja annostelun aikana.

Brineuran ja huuhteluliuksen saa antaa vain aivokammioon. Jokainen Brineura- ja huuhteluliuoslääkepullo on tarkoitettu vain yhteen käyttökertaan.

Brineura annetaan infuusiona aivo-selkäydinnesteeseen kirurgisesti implantoidun säiliön ja katetrin (aivokammioon asennettava annostelulaite) kautta. Aivokammioon asennettava annostelulaite täytyy implantoida ennen ensimmäistä infuusiota. Implantoidun aivokammioon asennettavan annostelulaitteen pitää olla sopiva lääkkeiden antamiseen aivokammioihin.

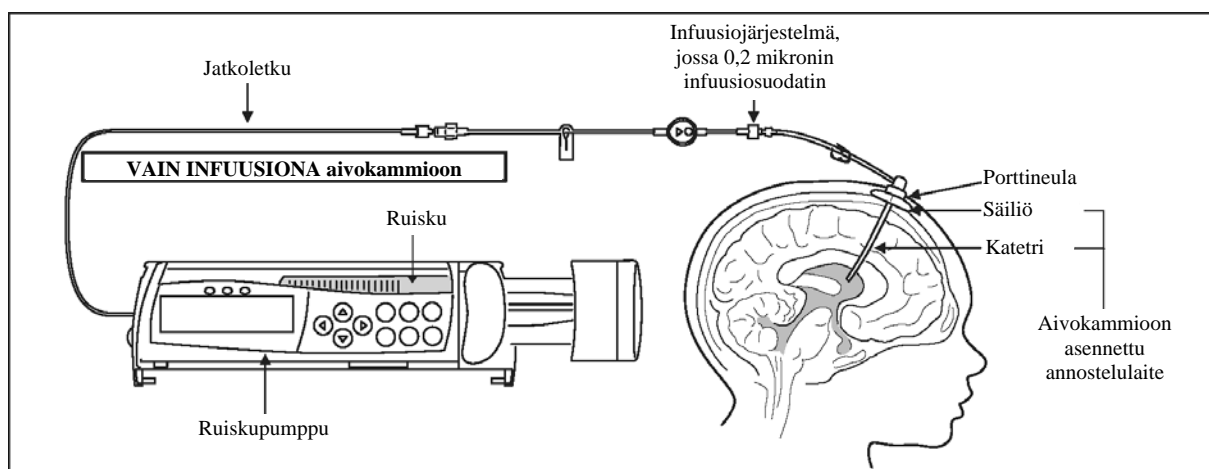
Brineura-infuusion jälkeen täytyy käyttää laskettu määrä huuhteluliusta huuhtelemaan infuusiolaitteen kaikki osat, myös aivokammioon asennettu annostelulaite, jotta lääkevalmiste saadaan kokonaan annettua ja aivokammioon asennettu annostelulaite pysyy avoinna (ks. kohta 6.6). Brineuraa ja huuhteluliusta sisältävät lääkepullot on sulatettava ennen antamista. Lääkevalmisteen ja huuhteluliuksen infuusionopeus on 2,5 ml/tunti. Infuusion kokonaisaika, mukaan lukien

lääkevalmisteen ja tarvittavan huuhteluliuksen antaminen, on noin 2–4,5 tuntia, riippuen annetusta annoksesta ja tilavuudesta.

Brineura-infuusio aivokammioon

Anna Brineura **ennen** huuhteluliuosta.

1. Merkitse infuusioletkuun ”Vain infuusiona aivokammioon”.
2. Kiinnitä Brineuraa sisältävä ruisku jatkoletkuun, jos sitä käytetään, tai muussa tapauksessa kiinnitä ruisku infuusiojärjestelmään. Infuusiojärjestelmässä täytyy olla 0,2 µm infuusiosuodatin. Ks. kuva 1.
3. Esitäytä infuusiolaitteen osat Brineuralla.
4. Tutki päänahka havaitaksesi aivokammioon asennetun annostelulaitteen vuodon tai vian tai mahdollisten infektioiden aiheuttamat oireet. Älä annostele Brineuraa, jos potilaalla on oireita tai merkkejä, jotka viittaavat akuuttiin vuotoon aivokammioon asennetussa annostelulaitteessa, laitevikaan tai laitteeseen liittyvään infektiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
5. Valmistele päänahka aivokammionsisäistä infuusiota varten laitoksen tavanomaisen aseptisen käytännön mukaisesti.
6. Kiinnitä porttineula aivokammioon asennettuun annostelulaitteeseen.
7. Yhdistä erillinen tyhjä steriili ruisku (enintään 3 ml) porttineulaan. Vedä ruiskuun 0,5–1 ml aivo-selkäydinnestettä varmistaaksesi aivokammioon asennetun annostelulaitteen avoimuus.
 - **Älä ruiskuta aivo-selkäydinnestettä takaisin aivokammioon asennettuun annostelulaitteeseen.** Aivo-selkäydinnesteenäytteet pitää lähettää rutiininomaisesti infektion seurantaan varten (ks. kohta 4.4).
8. Kiinnitä infuusiolaitteisto porttineulaan (ks. kuva 1).
 - Varmista osien kiinnitys huolellisesti.
9. Aseta Brineuraa sisältävä ruisku infuusiopumppuun ja ohjelmoi pumppu infuusionopeudelle 2,5 ml/tunti.
 - Ohjelmoi pumppu hälyttämään mahdollisimman herkillä paineen, infuusionopeuden ja tilavuuden asetuksilla. Katso yksityiskohdat infuusio pumpun käyttöohjeista.
 - **Älä anna boluksena tai manuaalisesti.**
10. Aloita Brineura-infuusio nopeudella 2,5 ml/tunti.
11. Tarkista ajoittain infuusiojärjestelmän osat infuusion aikana vuotoon tai annostelun epäonnistumiseen viittaavien merkkien havaitsemiseksi.
12. Varmista, että ”Brineura”-ruisku infuusiopumppussa on tyhjä, kun infuusio on suoritettu loppuun. Irrota ja poista tyhjä ruisku pumpusta ja irrota letkustosta. Hävitä tyhjä ruisku paikallisten ohjeiden mukaisesti.



Kuva 1: Infuusiojärjestelmän rakenne

Huuhteluliuos-infuusio aivokammioon

Anna pakkauksen mukana oleva huuhteluliuos **sen jälkeen**, kun Brineuran infuusio on annettu kokonaan.

1. Kiinnitä infuusiojärjestelmään ruisku, jossa on laskettu tilavuus huuhtelunestettä (ks. kohta 6.6).
2. Aseta huuhtelunestettä sisältävä ruisku infuusiopumppuun ja ohjelmoi pumppu infuusionopeudelle 2,5 ml/tunti.
 - Ohjelmoi pumppu hälyttämään mahdollisimman herkillä paineen, infuusionopeuden ja tilavuuden asetuksilla. Katso yksityiskohdat infuusiopumpun käyttöohjeista.
 - **Älä anna boluksena tai manuaalisesti.**
3. Aloita huuhtelunesteen infuusio nopeudella 2,5 ml tunnissa.
4. Tarkista ajoittain infuusiojärjestelmän osat infuusion aikana vuotoon tai annostelun epäonnistumiseen viittaavien merkkien havaitsemiseksi.
5. Varmista että ”huuhteluliuos”-ruisku infuusiopumpussa on tyhjä, kun infuusio on suoritettu loppuun. Irrota ja poista tyhjä ruisku pumpusta ja irrota letkustosta.
6. Poista porttineula. Paina varovasti ja aseta infuusiokohtaan sidos tavanomaisen käytännön mukaisesti.
7. Hävitä infuusioon käytetyt osat, neulat, käyttämätön liuos ja muu jättemateriaali paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet, kuinka valmistaudutaan antamaan Brineura ja huuhteluliuos.

4.3 Vasta-aiheet

Henkeä uhkaava anafylaktinen reaktio vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, jos uudelleenaltistus epäonnistuu (ks. kohta 4.4).

CLN2-potilaat, joilla on ventrikuloperitoneaalinen shuntti.

Brineuraa ei saa antaa, jos on merkkejä akuutista aivokammioon asennetun annostelulaitteen vuotamisesta, viasta tai laitteeseen liittyvästä infektiosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Laitteeseen liittyvät komplikaatiot

Brineura täytyy antaa aseptista tekniikkaa noudattaen infektion vaaran vähentämiseksi. Brineuralla hoidetuilla potilailla on todettu aivokammioon asennettuun annostelulaitteeseen liittyviä infektioita, subkliiniset infektiot ja aivokalvotulehdus mukaan lukien (ks. kohta 4.8). Aivokalvotulehdukseen voi liittyä seuraavia oireita: kuume, päänsärky, niskajäykkyys, valonarkuus, pahoinvointi, oksentelu ja tajunnan tason muutokset. Aivo-selkäydinnesteen näytteet pitää rutiininomaisesti lähettää testattavaksi subkliinisen laiteinfektion havaitsemiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa annettiin antibiootteja, aivokammioon asennettu annostelulaite vaihdettiin ja Brineura-hoitoa jatkettiin.

Terveystieteiden ammattilaisen pitää tutkia päänahan eheys ennen jokaista infuusiota sen varmistamiseksi, että aivokammioon asennetun annostelulaitteen turvallisuus ei ole vaarantunut. Laitteen vuodon ja laitteen vian yleisiä merkkejä ovat esimerkiksi turvotus, päänahan punoitus, nesteen ekstravasaatio tai päänahan pullistuminen aivokammioon asennetun annostelulaitteen ympärillä tai yläpuolella. Näitä merkkejä voi kuitenkin esiintyä myös laitteeseen liittyvien infektioiden yhteydessä.

Infuusio kohta ja laitteen avoimuus on tarkistettava, jotta havaitaan aivokammioon asennetun laitteen vuoto ja/tai vika ennen Brineura-infuusion aloittamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Laitteeseen liittyvien infektioiden merkit ja oireet eivät välttämättä ole selviä, joten aivo-selkäydinnesteenäytteet pitää rutiininomaisesti lähettää testattavaksi subkliinisen laiteinfektion havaitsemiseksi. Neurokirurgin konsultaatiota voidaan tarvita varmistamaan laitteen toimivuus. Brineuran anto pitää keskeyttää, jos laitteessa on vikaa, ja annostelulaitteen vaihtaminen voi olla tarpeen ennen seuraavia infuusioita.

Aivokammioon asennetun annostelulaitteen säiliön materiaali haurastuu pitkäkestoisessa käytössä toimintatesteistä saatujen alustavien tulosten perusteella ja kuten kliinisissä tutkimuksissa on todettu noin 4 käyttövuoden kohdalla. Kahdessa kliinisessä tapauksessa aivokammioon asennetuissa annostelulaitteissa ei havaittu merkkejä viasta infuusiohetkellä, mutta laitteiden poistamisen jälkeen todettiin materiaalin haurastumista, joka vastasi aivokammioon asennettujen annostelulaitteiden toimintatesteistä saatuja tuloksia. Annostelulaitteet vaihdettiin uusiin, ja potilaiden Brineura-hoitoa jatkettiin. Annostelulaitteen vaihtamista tulee harkita ennen kuin Brineuran säännöllinen anto on jatkunut 4 vuoden ajan. Aina on kuitenkin varmistettava, että aivokammioon asennettua annostelulaitetta käytetään kyseisen lääkinällisen laitteen valmistajan määräysten mukaan.

Aivokammioon asennettuun annostelulaitteeseen liittyvien komplikaatioiden kohdalla katso lisätietoja valmistajan antamista ohjeista.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita aivokammioiden sisäisen lääkkeen annon komplikaatioille, mukaan lukien potilaat, joilla on obstruktiivinen hydrokefalus.

Kliininen seuranta ja laboratorioseuranta

Keskeisiä elintoimintoja pitää seurata ennen infuusion alkua, ajoittain infuusion aikana ja infuusion jälkeen hoitoympäristössä. Infuusion päättyessä potilaan tila pitää arvioida kliinisesti, ja voi olla tarpeen jatkaa tarkkailua pidempään, jos se on kliinisesti aiheellista, etenkin alle 3-vuotailta potilailla.

Elektrokardiogrammia (EKG) pitää seurata potilailla, joilla on ollut bradykardiaa, johtumishäiriöitä tai rakenteellinen sydänsairaus, sillä joillekin CLN2-tautia sairastaville potilaille voi kehittyä johtumishäiriöitä tai sydänsairaus. Potilailta, joilla on normaali sydämen toiminta, pitää arvioida 12 kytken EKG säännöllisesti 6 kuukauden välein.

Aivo-selkäydinnesteen näytteet pitää rutiininomaisesti lähettää testattavaksi laitteen subkliinisen infektion havaitsemiseksi (ks.kohta 4.2).

Anafylaktiset reaktiot

Anafylaktisia reaktioita on ilmoitettu esiintyneen Brineuran käytön yhteydessä. Varotoimena asianmukainen lääketieteellinen apu on oltava saatavilla, kun Brineuraa annetaan. Jos anafylaktisia reaktioita tapahtuu, infuusio on lopetettava välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava. Potilasta on tarkkailtava tarkasti infuusion aikana ja sen jälkeen. Jos anafylaksiaa esiintyy, seuraavalla antokerralla on noudatettava varovaisuutta.

Natriumin ja kaliumin määrä

Tämä lääkevalmiste sisältää 17,4 mg natriumia jokaista Brineura- ja huuhteluainepulloa kohden, joka vastaa 0,87 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per lääkepullo eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Pediatriset potilaat

Kliinisiin tutkimuksiin otettujen joukossa ei ollut potilaita, joiden tauti oli edennyt hoidon alussa, ja alle 2-vuotiaista lapsista ei ole saatavana kliinisiä tietoja. Veri-aivoeste voi olla heikentynyt vastasyntyneillä tai potilailla, joiden CLN2-tauti on edennyt. Mahdollisesti suurentuneen systeemisen altistuksen vaikutuksia ei tunneta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Serliponaasi alfa on ihmisen yhdistelmäproteiini ja systeeminen altistus on vähäistä, koska lääke annetaan aivokammioon. Tämän vuoksi yhteisvaikutukset serliponaasi alfan ja sytokromi P450 -järjestelmän kautta metaboloituvien lääkeaineiden välillä ovat epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja serliponaasi alfan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinten lisääntymistutkimuksia ei ole tehty serliponaasi alfalla. Ei tiedetä, voiko raskaana olevalle naiselle annettu serliponaasi alfa aiheuttaa haittaa sikiölle tai vaikuttaa lisääntymiskykyyn. Brineuraa saa antaa raskaana olevalle naiselle vain, jos se on selvästi tarpeen.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa serliponaasi alfan/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Brineura-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Serliponaasi alfan vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu elämillä tai ihmisillä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Serliponaasi alfan vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tässä kappaleessa kuvatut haittavaikutukset arvioitiin 24 CLN2-potilaalla, jotka saivat vähintään yhden annoksen Brineuraa enintään 141 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, tai valmisteen myyntiin tulon jälkeen havaittujen haittavaikutusten perusteella. Yleisimpiin (>20 %) Brineuran kliinisten tutkimusten aikana havaittuihin haittavaikutuksiin kuuluvat kuume, matala aivoselkäydinnesteen proteiinipitoisuus, EKG:n poikkeavuudet, oksentelu, ylähengitysteiden infektiot ja yliherkkyys. Yhdelläkään potilaalla hoitoa ei lopetettu haittavaikutusten takia.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa on lueteltu havaitut haittavaikutukset elinryhmittäin ja MedDRA:n määritelmien mukaisen esiintyvyyden perusteella: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2: Brineuran haittavaikutusten esiintymistiheys

MedDRA Elinjärjestelmä	MedDRA Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Ylähengitysteiden infektio Konjunktiviitti Laitteeseen liittyvä infektio ^a Aivokalvotulehdus	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys Anafylaktinen reaktio	Hyvin yleinen Yleinen
Psyykkiset häiriöt	Ärtyvyys	Hyvin yleinen
Hermosto	Kouristukset ^b Päänsärky Aivo-selkäydinnesteen runsassoluisuus Pään nyökähtely -oireyhtymä	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen
Sydän	Bradykardia	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu Vatsakipu Suun limakalvon rakkulointi Kielen rakkulointi Maha-suolikanavan häiriö	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma Urtikaria	Yleinen Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume ^c Hermostunut olo Kipu	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen
Tutkimukset	Aivo-selkäydinnesteen proteiinien lisääntyminen EKG-poikkeamat Aivo-selkäydinnesteen proteiinien väheneminen	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen
Tuotteeseen liittyvä	Laitteeseen liittyen: Laitteen vuotaminen Laitteen tukkeutuminen ^d Laitteen dislokaatio ^e Neulaongelma ^f	Yleinen Yleinen Tuntematon Hyvin yleinen

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*.

^b Atoniset kohtaukset, klooniset kouristukset, lysähtämiset, epilepsia, yleistyneet toonis-klooniset kohtaukset, myokloninen epilepsia, osittaiset kohtaukset, petit mal epilepsia, kohtaus, sarjoittainen kohtaus, status epilepticus.

^c Kuume sisältää suositellut termit ”pyreksia” ja ”kohonnut ruumiin lämpötila”.

^d Katetrin virtauksen tukkeutuminen

^e Laitteen dislokaatiota ei esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa

^f Infuusioneulan irtoaminen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kouristukset

Kouristukset ovat yleinen CLN2-taudin oire ja niitä odotetaan esiintyvän tässä potilasaineistossa. Kaikkiaan 23:lla (96 %) kaikista serliponaasi alfaa saaneista henkilöistä oli tapahtuma, joka kuului MeDRA:n standardoitujen kouristelutermien piiriin. Yleisimmin ilmoitettuihin kouristelutapauksiin kuuluivat epileptinen kohtaus, epilepsia ja yleistynyt toonis-klooninen kohtaus. Totaalisista kouristelutapauksista 17 %:lla oli ajallinen yhteys serliponaasi alfan antoon ja ne olivat lieviä tai kohtalaisia, vaikeusasteeltaan 1–2. Kaikkiaan kaikista kouristelutapauksista 6 %:lla arvioitiin olevan yhteyttä serliponaasi alfaan ja niiden vaikeusaste vaihteli lievästä vaikeaan, CTCAE-asteikolla 1–4.

Kouristukset lievittyivät tavallisella epilepsialääkityksellä, eivätkä ne johtaneet Brineura-hoidon lopettamiseen.

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita ilmoitettiin 14:llä 24:sta Brineuralla hoidetusta potilaasta (58 %). Vaikeita (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE, aste 3) yliherkkyysreaktioita esiintyi kolmella potilaalla, eikä yksikään potilaista lopettanut hoitoa. Yleisimpiä oireita olivat kuume, johon liittyi oksentelua, monisoluisuus tai ärtyvyys, mitkä eivät sovi klassiseen immuunivälitteiseen yliherkkyYTEEN. Näitä haittavaikutuksia havaittiin Brineura-infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen lopettamisesta, eivätkä ne häirinneet hoitoa. Oireet lievittyivät ajan myötä tai kun annettiin kuumelääkkeitä, antihistamiineja ja/tai glukokortikosteroideja.

Immunogeenisuus

Lääkkeen vasta-aineita (anti-drug antibodies, ADA) havaittiin seerumissa 79 %:lla ja aivo-selkäydinnesteessä 21 %:lla potilaista, joita oli hoidettu serliponaasi alfalla pisimmillään 107 viikkoa. Lääk spesifisiä neutraloivia vasta-aineita (NAb), jotka pystyisivät estämään reseptorivälitteisen serliponaasi alfan soluunoton, ei havaittu aivo-selkäydinnesteessä. Seerumin tai aivo-selkäydinnesteen ADA-tiittereiden ja yliherkkyuden esiintymisen tai vaikeusasteen välillä ei havaittu assosiaatiota. Potilaat, joilla oli kohtalaisia yliherkkyys-haittatapahtumia, testattiin lääkespesifisen IgE:n suhteen ja todettiin negatiivisiksi. Korrelaatiota ei havaittu korkeiden ADA-tiittereiden ja tehon vähenemisen välillä. Seerumin tai aivo-selkäydinnesteen ADA ei vaikuttanut plasmasta tai aivo-selkäydinnesteestä mitattuun farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Parhaillaan käynnissä olevassa tutkimuksessa on saatu kliinistä kokemusta kahdesta 2-vuotiaasta potilaasta, joita on hoidettu 300 mg:n annoksella kahden viikon välein (ks. kohta 5.1). Kumpikin potilas on saanut kahdeksan (8) infuusiota, ja Brineuran turvallisuusprofiili näyttää olevan näillä nuoremmilla potilailla kaiken kaikkiaan samanlainen kuin vanhemmilla lapsilla. Brineura-valmisteen vaikutuksesta alle 2-vuotiaisiin ei toistaiseksi ole saatu kliinistä kokemusta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannos

Tietoa ei ole saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, entsyymit, ATC-koodi: A16AB17.

Vaikutusmekanismi

Serliponaasi alfa on ihmisen tripeptidyylipeptidaasi-1:n yhdistelmäproteiini (rhTPP1). Serliponaasi alfa on proteolyttinen inaktiivinen proentsyymi (tsymogeeni), joka aktivoituu lysosomissa. Serliponaasi alfa siirtyy kohdesoluihin ja translokoituu lysosomeihin kationista riippumattoman

mannoosi-6-fosfaattireseptorin (CI-MPR, toiselta nimeltään M6P/IGF2-reseptori) välityksellä. Serliponaasi alfan glykolyasaatioprofiili saa aikaan tasaisen soluunoton ja aktivaation lysosomeissa.

Aktivoitu proteolyyttinen entsyymi (rhTPP1) irrottaa tripeptidejä kohdeproteiinin N-päästä ilman tunnettua substraattispesifisyyttä. TPP1:n riittämätön määrä aiheuttaa CLN2-taudin, joka johtaa neurodegeneraatioon, hermoston toiminnan menettämiseen ja kuolemaan lapsuusiässä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Brineuran turvallisuutta ja tehoa on arvioitu avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 190-201, jossa annosta suurennettiin, ja edelleen käynnissä olevassa pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa 190-202 CLN2-tautia sairastavilla potilailla, joita verrataan hoitamattomiin CLN2-potilaisiin (luonnollinen historiallinen kontrolliryhmä). Näissä tutkimuksissa taudin etenemisen arviointiin käytettiin ryhmiteltyä motoristen ja kielellisten alueiden tautispesifistä kliinistä arviointiasteikkoa (ks. taulukko 3). Kukin alue sisältää pisteet 3:sta (karkeasti ottaen normaali) 0:aan (syvästi vammautunut), jolloin mahdollinen kokonaispistemäärä on 6, ja yksikköjen vähenemiset osoittavat kuinka aiemmin olemassa olleet liikunnalliset kyvyt ja puhekyky heikkenevät.

Taulukko 3: CLN2 kliininen arviointiasteikko

Alue	Pisteet	Arviointi
Motorinen	3	Karkeasti ottaen normaali käynti. Ei merkittävää ataksiaa, ei patologista kaatuilua.
	2	Itsenäinen kävely, määriteltynä kykyä kävellä ilman tukea 10 askelta. Selvää instabiliteettia, ja voi kaatuilla ajoittain.
	1	Tarvitsee ulkopuolista tukea kävelyyn, tai voi vain ryömiä.
	0	Ei voi enää kävellä tai ryömiä.
Puhe	3	Ilmeisen normaali kielenkäyttö. Ymmärrettävä ja karkeasti ottaen normaalilla ikätasolla. Heikkenemistä ei vielä havaittu.
	2	Kielenkäyttö on muuttunut tunnistettavasti epänormaaliksi: joitakin ymmärrettäviä sanoja, voi muodostaa lyhyitä lauseita ilmaistakseen käsitteitä, pyyntöjä tai tarpeita. Tämä pistemäärä tarkoittaa taantumista aiemmalta kykytasolta (lapsen yksilölliseltä maksimitasolta).
	1	Tuskin ymmärrettävää. Harvoja ymmärrettäviä sanoja.
	0	Ei ymmärrettäviä sanoja tai ääntelyitä.

Kaikkiaan 24:ää potilasta, iältään 3–8 vuotta, hoidettiin Brineuran 300 mg annoksella joka toinen viikko. 190-201-tutkimuksessa 23:a potilasta hoidettiin 48 viikon ajan (1 potilas lopetti tutkimuksen 1 viikon jälkeen, synnä kyvyttömyys jatkaa tutkimuksen toimintatapojen mukana). Lähtötason CLN2-pisteiden keskiarvo oli 3,5 (keskihajonta (SD) 1,20), vaihteluvälin ollessa 1–6; lähtötasolla ei tutkittu potilaita, joiden tauti on edennyt (sisäänottokriteerit: lievästi tai kohtalaisesti edennyt CLN2-tauti). Kaikki 23 potilasta olivat mukana tutkimuksen 190-201 loppuun asti ja jatkoivat edelleen käynnissä olevassa jatkotutkimuksessa 190-202, jossa hoitona on Brineura 300 mg joka toinen viikko enintään 124 viikon ajan.

Tutkimuksien 190-201 ja 190-202 löydöksiä verrattiin luonnolliseen historialliseen kontrolliryhmään, johon kuului potilaita, jotka täyttivät tutkimusten 190-201 ja 190-202 sisäänottokriteerit. Luonnollisen historiallisen kontrolliryhmän tulokset osoittavat, että CLN2-tauti on nopeasti etenevä neurodegeneratiivinen sairaus, jossa motoriset ja kielelliset toiminnot heikkenevät ennustettavasti; arvioitu CLN2-pisteiden alenemisnopeus on 2 pistettä/48 viikkoa.

Brineuraa saaneiden potilaiden hoitovaikutusta arvioitiin käyttämällä CLN2:n kliinistä arviointiasteikkoa, ja tuloksia verrattiin luonnollisen historiallisen kontrolliryhmän ennustettuun 2 pisteen alenemiseen 48 viikon kuluessa. Tutkimuksessa 190-201 Brineuraa 48 viikon ajan saaneista 23:sta potilaasta 20 potilaalla (87 %) ei ilmaantunut palautumatonta 2 pisteen alenemista, kuten hoitamattomassa potilasryhmässä havaittiin ($p = 0,0002$, binomitesti oletuksella $p_0 = 0,50$). Yhteensä 15 potilaalla 23:sta (65 %) CLN2-kokonaispisteet eivät alentuneet, riippumatta lähtötason pisteytyksestä, ja kahdella näistä 15 potilaasta pistemäärä parani yhdellä pisteellä hoitojakson aikana. Viidellä potilaalla pistemäärä aleni yhden pisteen, ja kolmella potilaalla 2 pistettä.

Tutkimuksessa 190-201 Brineuran annoksella 300 mg joka toinen viikko hoidettujen potilaiden pisteiden alenemisen keskiarvo oli 0,40 pistettä/48 viikkoa. Verrattuna taudin luonnolliseen kulkuun perustuvaan oletettuun heikkenemisnopeuteen tutkimuksen tulokset ovat tilastollisesti merkitseviä ($p < 0,0001$) (ks. taulukko 4). Havaittu hoitovaikutus arvioitiin kliinisesti merkittäväksi ajatellen hoitamattoman CLN2-taudin luonnollista kulkua.

Taulukko 4: 0–6 pisteen motoriikka-puhe CLN2 kliininen arviointiasteikko: heikkenemisnopeus 48 viikon aikana (hoitoaikkeen (ITT) mukainen populaatio)

Alenemisnopeus (pistettä/48 viikkoa) ^a	Kaikkiaan (n = 23)	p-arvo ^b
Keskiarvo (SD)	0,40 (0,809) ^c	< 0,0001
Mediaani	0,00	
Min, Max	-0,88; 2,02	
95 %:n luottamusväli	0,05; 0,75	

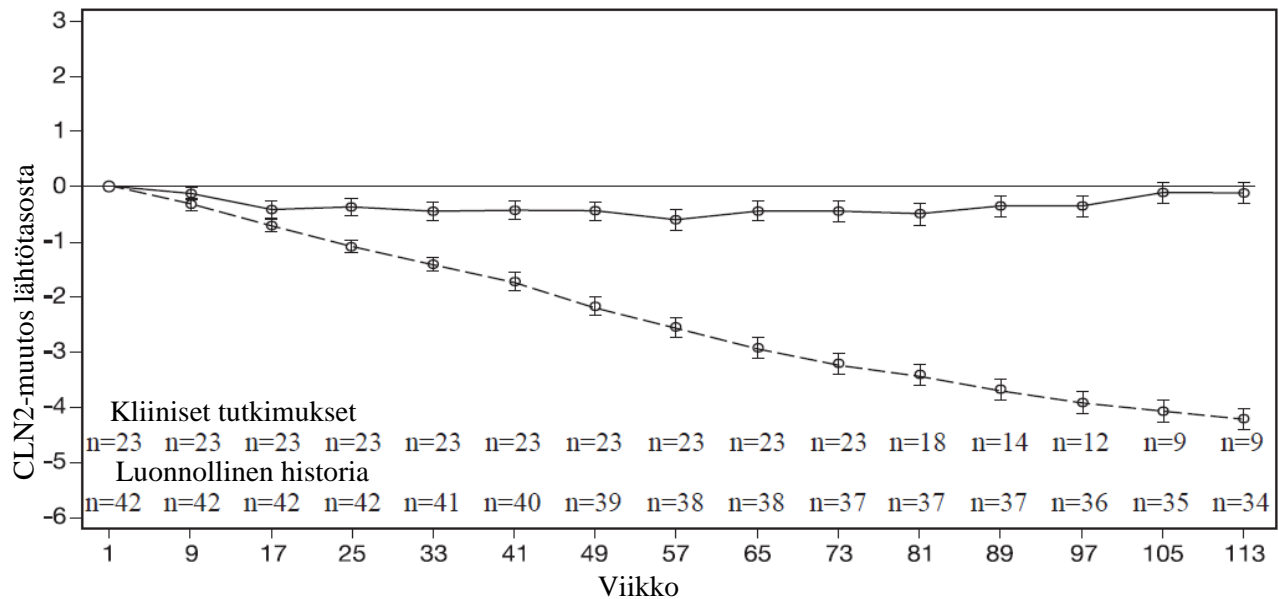
^a Potilaan heikkenemisnopeus/48 viikkoa: (lähtötason CLN2-pistemäärä - viimeinen CLN2-pistemäärä)/(kulunut aika 48 viikon yksikköinä)

^b p-arvo perustuen ryhmän sisäiseen T-testiin, jossa verrataan alenemista arvoon 2

^c Positiiviset arviot tarkoittavat kliinistä heikkenemistä; negatiiviset arviot tarkoittavat kliinistä paranemista

Edelleen jatkuvassa tutkimuksessa 190-202 (ilmoitettuna 3. kesäkuuta 2016), Brineuralla hoidettujen potilaiden heikkenemisnopeus verrattuna taudin kulkuun historiallisessa kontrolliryhmässä (N = 42 potilasta) osoittaa hoitovaikutuksen säilymisen (ks. kuva 2).

Kuva 2: CLN2-pistemäärä: Muutoksen keskiarvo lähtötasolta (luonnollinen historiallinen kontrolliryhmä vs. Brineuralla hoidetut potilaat, 300 mg joka toinen viikko)



Pystysuorat pylväät kuvaavat keskihajontaa

Jatkuva viiva: 190-201 ja 190-202 kliiniset tutkimukset

Katkoviiva: 190-901 luonnollinen historiallinen kontrolliryhmä

Näkökyvyn ja kouristusten pisteet yhdistettyinä CLN2-pisteisiin (motorisiin ja kielellisiin alueisiin) pysyvät vakaina. MRI-volymetriassa näkyy heikkenemistahdin hidastumista.

Pediatriset potilaat

On tärkeää aloittaa lapsen hoito niin nuorena kuin mahdollista, vaikka avaintutkimukseen ei otettu alle 3-vuotiaita.

Tutkimus 190-203 on meneillään oleva avoin tutkimus, jossa arvioidaan turvallisuutta ja tehoa lapsilla syntymästä 18 vuoden ikään. Alle 3-vuotiaiden lasten annostusohjeet perustuivat analyysiin aivojen massan eroista. Nuoremmilla potilailla tähän mennessä saadut turvallisuustulokset vastaavat vanhemmilla potilailla saatuja tuloksia. Brineuran käytöstä alle 2-vuotiaille lapsille ei toistaiseksi ole kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.8).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Brineuran käytöstä CLN2-taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Poikkeukselliset perusteet

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Serliponaasi alfan farmakokinetiikkaa arvioitiin CLN2-potilailla, jotka saivat 300 mg infuusiona aivokammioon noin 4,5 tunnin aikana joka toinen viikko.

Kaikki farmakokineettiset parametrit olivat samanlaisia päivänä 1 annetun aloitusinfuusion jälkeen ja viikolla 5 ja viikolla 13 annettujen infuusioiden jälkeen, mikä viittaa siihen että kumulaatiota ei tapahdu eikä serliponaasi alfan farmakokinetiikka aivo-selkäydinnesteessä tai plasmassa muutu ajan myötä, kun annetaan 300 mg:n annos joka toinen viikko. Farmakokineettiset parametrit aivo-selkäydinnesteessä määritettiin 17 potilaalla ja ne on esitetty alla taulukossa 5. Serliponaasi alfan farmakokinetiikka plasmassa määritettiin 13 potilaalla ja todettiin, että T_{max} -arvon mediaani oli 12 tuntia (infuusion alusta), C_{max} -arvon keskiarvo oli 1,39 $\mu\text{g/ml}$, ja AUC_{0-t} -arvon keskiarvo oli 24,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Seerumin tai aivo-selkäydinnesteen ADA ei vaikuttanut plasmasta tai aivo-selkäydinnesteestä mitattuun farmakokinetiikkaan.

Taulukko 5: Farmakokineettiset ominaisuudet ensimmäisen aivokammioon annetun 300 mg:n serliponaasi alfa -infuusion (noin 4 tunnin kesto) jälkeen aivo-selkäydinnesteessä

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

* T_{max} ilmoitettu aikana ~4 tuntia kestäneen infuusion alkamisesta ja esitetty mediaanina [min, max], ja ilmeni ensimmäisen näytteenoton aikana infuusion jälkeen

Jakautuminen

Arvioitu serliponaasi alfan jakaantumistilavuus aivokammioon annetun 300 mg:n infuusion jälkeen ($V_z = 435$ ml) on suurempi kuin tyypillinen aivo-selkäydinnesteen volyymi (100 ml), mikä viittaa jakautumiseen kudoksiin aivo-selkäydinnesteen ulkopuolelle. Suuri aivo-selkäydinneste/plasma-suhde C_{max} - ja AUC_{0-t} -arvojen kohdalla (noin 1000 ja 400) viittaa siihen, että suurin osa annetusta serliponaasi alfasta pysyy keskushermostossa. Aivokammioon annetun serliponaasi alfan ei odoteta saavuttavan terapeuttisia pitoisuuksia silmässä, koska aivo-selkäydinnesteen pääsy retinan sairastuneihin soluihin on vähäistä ja silmässä on veri-retinaeste.

Eliminaatio

Serliponaasi alfa on proteiini ja sen oletetaan hajoavan metabolisesti peptidihydrolyysin kautta. Sen takia maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan serliponaasi alfan farmakokinetiikkaan.

Munuaisten kautta tapahtuvalla serliponaasi alfan eliminaatiolla arvioidaan olevan vähäinen osuus puhdistumassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rajallisia tietoja serliponaasi alfan prekliinisestä turvallisuudesta saatiin kerta-annostoksisuustutkimuksista ja toistetun annon toksisuustutkimuksissa mäyräkoiran klassinen myöhäinen infantiili neuroonainen lipofuskinoosi tyyppi kaksi -koemallissa. Tämä tautimalli auttoi pääasiassa tutkimaan serliponaasi alfan farmakodynaamisia ja farmakokineettisiä ominaisuuksia, mutta sillä pyrittiin myös arvioimaan aineen toksisuutta. Näiden mäyräkoirilla tehtyjen tutkimusten tulokset eivät kuitenkaan voi luotettavasti ennustaa turvallisuutta ihmisillä, koska serliponaasi alfa -infuusioiden antotiheys oli erilainen ja huomattavasti vaihteleva jopa saman tutkimuksen sisällä johtuen vaikeuksista kiinteiden katetrien kanssa sekä huomattavista yliherkkyysoireista. Lisäksi

näissä tutkimuksissa oli hyvin vähän eläimiä, jotka useimmiten testattiin yhdellä annoksella, eikä niissä ollut asianmukaisia kontroleja. Näin ollen prekliiniset tiedot eivät ole ratkaisevia serliponaasi alfan kliinisen tutkimuksen kannalta. Genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Brineura infuusioneste, liuos ja huuhteluliuos

Kaksiemäksinen natriumfosfaattiheptahydraatti

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti

Natriumkloridi

Kaliumkloridi

Magnesiumkloridihexahydraatti

Kalsiumklorididihydraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Sulatettu Brineura ja huuhteluliuos pitää käyttää välittömästi. Lääkevalmiste pitää vetää ruiskuun avaamattomasta lääkepullosta vasta välittömästi ennen käyttöä. Jos välitön käyttö ei ole mahdollista, avaamaton Brineura-lääkepullo tai huuhteluneste pitää säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C:ssa) ja käyttää 24 tunnin kuluessa.

Kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 12 tunnin ajan huoneenlämmössä (19 °C – 25 °C). Mikrobiologiselta kannalta avoimet lääkepullot tai ruiskuissa oleva lääke pitää käyttää välittömästi. Ellei sitä käytetä välittömästi, säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä pystyasennossa pakastettuna (-25 – -15 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkepullojen kuljetus

Kuljeta ja jakele pakastettuna (-85 °C – -15 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Brineura infuusioneste, liuos ja huuhteluliuos

Lääkepullo (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa (butyylikumi), irti napsautettava korkki (polypropyleeni) ja poimutettu sinetti (alumiini). Brineurassa on vihreä irti napsautettava korkki ja huuhteluliouksessa on keltainen irti napsautettava korkki.

Pakkaus:

Kukin pakkaus sisältää kaksi lasipulloa, kummassakin 150 mg serliponaasi alfaa 5 ml:ssa infuusionestettä, ja yksi lasipullo, joka sisältää 5 ml huuhteluliuosta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Brineura pitää antaa infuusiolaitteella, jonka on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti yhteensopiva Brineuran ja huuhteluliuksen kanssa. Alla esitettyjä CE-merkittyjä aivokammioon asetettavia annostelulaitteita ja kertakäyttöisiä osia tai niitä vastaavia pitää käyttää Brineuran antamiseen.

Brineura on yhteensopiva sellaisten aivokammioon asetettavien annostelulaitteiden kanssa, joissa on silikonikupu ja ruostumattomasta teräksestä tai polypropyleenista valmistettu pohja, joka on kiinnitetty silikonikatetriin.

Brineura on yhteensopiva sellaisten kertakäyttöisten infuusiolaitteen osien kanssa, joiden materiaali on PVC, PVC (DEHP:tön) polyetylenei, polyeetterisulfoni (PES), polypropyleeni (PP) ja PTFE.

Valmistautuminen Brineuran ja huuhteluliuksen antamiseen

Seuraavia välineitä (ei toimitettu) tarvitaan Brineuran ja huuhteluliuksen asianmukaiseen antamiseen (ks. kuva 1 kohdassa 4.2). Kaikkien infuusiovälineiden täytyy olla steriilejä. Brineura ja huuhteluliuos toimitetaan ja säilytetään pakastettuina (ks. kohta 6.4).

- Ohjelmoitava infuusiopumppu, jossa on sopiva annostelualue, annostelunopeuden tarkkuus ja hälytys virheellisen annostelun tai tukkeutumisen varalta. Pumppu täytyy voida ohjelmoida annostelevaan lääkeä tasaisella 2,5 ml/t nopeudella.
- Kaksi kertakäyttöistä neulaa, jotka sopivat pumpun varustukseen. Suositellaan tilavuudeltaan 10–20 ml:n ruiskua.
- Kaksi kertakäyttöistä hypodermista injektioneulaa (21 G, 25,4 mm).
- Yksi kertakäyttöinen infuusiosetti. Jatkoletku voidaan lisätä, jos se on tarpeen. Suositellaan pituutta 150 cm – 206 cm (ei yli 400 cm) ja sisäläpimittaa 0,1 cm.
- 0,2 µm infuusiosuodatin tarvitaan. Suodatin voi kuulua kiinteästi infuusiosettiin. Infuusiosuodatin asetetaan niin lähelle porttineulaa kuin käytännössä mahdollista.
- Yksi leikkaamaton erikoishiottu porttineula, 22 G tai pienempi, ehdotettu pituus 16 mm. Katso aivokammioon asennettavan annostelulaitteen valmistajan suositusta porttineulaksi.
- Yksi tyhjä steriili kertakäyttöruisku (aivo-selkäydinnesteen keräämiseen avoimuuden varmistamiseksi).

Sulata Brineura ja huuhteluliuos

Sulata Brineura-lääkepulloja ja huuhteluliuosta huoneenlämmössä noin 60 minuutin ajan. **Älä** sulata tai lämmitä lääkepulloja millään muulla tavalla. **Älä** ravista lääkepulloja. Kondensaatiota tapahtuu sulamisen aikana. Sulattaminen poissa pahvikotelosta on suositeltavaa.

Brineura ja huuhteluneste täytyy sulattaa täysin ja käyttää välittömästi (ks. kohta 6.3).

Älä pakasta uudelleen lääkepulloja äläkä pakasta ruiskuja, joissa on Brineuraa tai huuhteluliuosta.

Tarkista sulaneet Brineura- ja huuhteluliuos-lääkepullot

Tarkista lääkepullot varmistaaksesi, että ne ovat täysin sulaneet. Brineura-liuksen pitää olla kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai hieman kellertävä liuos. Brineura-lääkepullot voivat joskus sisältää ohuita läpikuultava kuituja tai läpinäkymättömiä hiukkasia. Nämä luonnollisesti esiintyvät hiukkaset ovat serliponaasi alfaa. Nämä hiukkaset jäävät 0,2 µm:n infuusiosuodattimeen eikä niillä ole havaittavaa vaikutusta Brineuran puhtauteen tai vahvuuteen.

Huuhteluliuos voi sisältää hiukkasia, jotka liukenevat, kun lääkepullo on täysin sulanut. Huuhtelulioksen pitää olla kirkasta ja väritöntä.

Älä käytä, jos liuokset ovat värjäytyneitä tai jos liuoksessa on muuta vierasainetta.

Ota Brineuraa ruiskuun

Merkitse yksi käyttämätön steriili ruisku nimellä ”Brineura” ja kiinnitä ruiskuun neula. Poista vihreä irrotettava korkki molemmista Brineura-lääkepulloista. Aseptista tekniikkaa käyttäen ota Brineura-liuosta tarvittavan annoksen edellyttämä määrä (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2) steriiliin ruiskuun, jossa on merkintä ”Brineura”. Älä laimenna Brineuraa. Älä sekoita Brineuraa minkään muun lääkkeen kanssa. Hävitä neula ja tyhjät lääkepullot paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ota huuhteluliuosta ruiskuun

Määritä huuhtelunesteen määrä, jota tarvitaan varmistamaan Brineuran täydellinen pääsy aivokammioihin. Laske huuhteluliuksen tilavuus lisäämällä yhteen kaikissa infuusiolaitteissa olevan nesteen tilavuus, myös aivokammioon asennetun annostelulaitteen tilavuus.

Merkitse yksi käyttämätön steriili ruisku nimellä ”huuhteluliuos” ja kiinnitä ruiskuun neula. Poista keltainen irrotettava korkki huuhteluliuos-lääkepullosta. Aseptista tekniikkaa käyttäen ota sopiva määrä huuhteluliuosta lääkepullosta uuteen steriiliin ruiskuun, jossa on merkintä ”huuhteluliuos”. Hävitä neula ja lääkepullo, jossa on jäljellä oleva liuos, paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1192/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 30. toukokuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Brineura-valmisteen markkinoinnin aloittamista kussakin jäsenmaassa myyntiluvan haltija sopii paikallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien kommunikaatiovälineistä, jakelujärjestelyistä ja koulutusohjelman muista näkökohdista. Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että kaikissa niissä jäsenmaissa, joissa Brineura-valmistetta markkinoidaan, toimitetaan koulutuspaketti (ts. opas annosteluun ja antamiseen) kaikille niille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden oletetaan käsittelevän/antavan valmistetta. Koulutuspaketin avulla pyritään estämään ja/tai minimoimaan tärkeitä tunnistettuja laitteeseen liittyviä riskejä (infektio/tukos/paikoiltaan siirtyminen). Koulutuspaketti sisältää seuraavat tiedot:

- miten Brineura-valmistetta säilytetään
- laitteeseen liittyvät komplikaatiot (ts. infektiot, laitteen vuoto ja/tai toimintahäiriö; neurokirurgin on vahvistettava laitteen eheys)
- miten Brineura-valmiste ja huuhteluneste valmistellaan
- yksityiskohtainen vaiheittainen kuvaus aivokammioon annettavasta Brineura-infusiosta ja huuhtelunesteen antamisesta (annetaan Brineura-infusion jälkeen)
- miten Brineura-valmistetta saavia potilaita tulee seurata.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): tutkimus 190-504. Myyntiluvan haltijan on toimitettava riittäviin potilasrekisteritietoihin perustuvat tutkimustulokset myöhäisinfantiilia neuronaalista seroidilipofuskinoosia (tyypin 2 NCL) sairastavista potilaista, jotta voidaan arvioida serliponaasi alfan pitkäaikaista turvallisuutta, mukaan lukien vakavien yliherkkyysoireiden ja anafylaktisten reaktioiden esiintyminen.	Vuosittaiset turvallisuusraportit toimitettava osana vuotuista uudelleen-arviointia
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehtotutkimus (PAES): tutkimus 190-203. Myyntiluvan haltijan on toimitettava tutkimuksen 190-203 tulokset vähintään 5:stä alle 2 vuoden ikäisestä tutkittavasta, jotta hoidon tehoa tyypin 2 NCL:n etenemisen viivästyttämisessä voidaan arvioida motoristen ja kielellisten taitojen kliinisellä asteikolla arvioituna sekä jatkaa serliponaasi alfan turvallisuuden ja siedettävyyden arviointia.	Helmikuu 2023

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Brineura 150 mg infuusioneste, liuos
serliponaasi alfa

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi Brineura-lääkepullo sisältää 150 mg serliponaasi alfaa 5 ml:ssa liuosta (30 mg/ml)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Brineuran ja huuhteluliuoksen apuaineet:
Kaksiemäksinen natriumfosfaattiheptahydraatti
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Natriumkloridi
Kaliumkloridi
Magnesiumkloridiheksahydraatti
Kalsiumklorididihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Katso lisätietoa pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos
150 mg/5 ml
Kaksi 5 ml:n lääkepulloa Brineura-infuusionestettä
Yksi 5 ml:n huuhteluneste-lääkepullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Yhtä käyttökertaa varten.
Sulata huoneenlämmössä ja käytä välittömästi.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Aivokammioon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Avatut lääkepullo tai ruiskuissa oleva tuote pitää käyttää välittömästi. Säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pystyssä pakastettuna (-25 °C – -15 °C).
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä valolle.
Kuljeta ja jakele pakastettuna (-85 – -15 °C).

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU1/17/1192/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄÄKEPULLO (Brineura infuusioneste, liuos)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Brineura 150 mg infuusioneste, liuos
serliponaasi alfa
Aivokammioon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

150 mg/5 ml

6. MUUTA

Sulata ennen käyttöä.
Anna Brineura ennen huuhteluliuosta.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄÄKEPULLO (huuhteluliuos)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Huuhteluliuos Brineuraa varten
Aivokammioon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

Sulata ennen käyttöä.
Anna huuhteluliuos Brineuran jälkeen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Brineura 150 mg infuusioneste, liuos serliponaasi alfa

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia itselläsi tai lapsellasi, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Brineura on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Brineura-valmistetta
3. Miten Brineura-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Brineura-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Brineura on ja mihin sitä käytetään

Brineura-valmisteen vaikuttava aine on serliponaasi alfa, joka kuuluu lääkeryhmään nimeltään entsyymikorvaushoidot. Sitä käytetään potilaille, joilla on neuronaalinen seroidilipofuskiinosis tyyppi 2 -niminen (CLN2) tauti, jota nimitetään myös tripeptidyylipeptidaasi 1:n (TPP1:n) puutteeksi.

Henkilöillä, joilla on CLN2-tauti, ei ole TPP1-entsyymiä tai heillä on sitä liian vähän, ja tämä aiheuttaa lysosomaaliseksi kertymämateriaaliksi kutsuttujen aineiden kertymistä. CLN2-tautia sairastavilla henkilöillä näitä aineita kertyy tiettyihin paikkoihin elimistössä, pääasiassa aivoihin.

Kuinka Brineura vaikuttaa

Tämä lääke korvaa puuttuvaa entsyymiä, TPP1:tä, mikä vähentää lysosomaalisen kertymämateriaalin kertymistä. Lääkkeen vaikutus hidastaa taudin etenemistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Brineura-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Brineura-valmistetta

- jos sinulla tai lapsellasi on ollut henkeä uhkaava allerginen reaktio serliponaasi alfalle tai muille tämän lääkkeen aineille (lueteltu kohdassa 6), ja näitä reaktioita esiintyy edelleen, kun serliponaasi alfaa annetaan uudelleen.
- jos sinulle tai lapsellesi on asennettu aivoihin laite, joka poistaa ylimääräistä nestettä aivoista.
- jos sinulla tai lapsellasi on parhaillaan merkkejä laitteen aiheuttamasta infektiosta tai ongelmia laitteen kanssa. Lääkäri voi päättää jatkaa hoitoa, kun laitteen aiheuttama infektio tai muut ongelmat on hoidettu.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan Brineura-valmistetta.

- Sinulle tai lapsellesi voi tulla Brineura-hoidon antamista varten asennetun laitteen vuoksi ongelmia (ks. kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”), mukaan lukien infektio tai laitteen vika. Merkkejä siitä, että sinulla tai lapsellasi voi olla infektio, ovat esimerkiksi kuume, päänsärky, niskajäykkyys, valonarkuus, pahoinvointi, oksentelu ja tajunnan tason muutokset. Laitteen ongelman merkkejä ovat esimerkiksi turvotus, päänahan punoitus, nesteen vuotaminen laitteesta ja päänahan pullistuminen. Hoito saatetaan keskeyttää, jos laite täytyy vaihtaa tai kunnes infektio paranee. Annostelulaitteen vaihtaminen voi olla tarpeen 4 vuoden käytön sisällä, ja siitä päättää lääkäri. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on laitteeseen liittyviä kysymyksiä.
- Tämän lääkkeen käyttöön voi liittyä henkeä uhkaavia allergisia reaktioita (anafylaktisia reaktioita). Lääkäri seuraa sinua tai lastasi henkeä uhkaavien allergisten reaktioiden oireiden havaitsemiseksi. Näitä oireita ovat nokkosrokko, kutina tai punoitus, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, vilunväreet, sykkeen nopeutuminen, hengenahdistus, käheys, sormenpäiden tai huulien sinertyminen, lihasjänteyden heikkeneminen, pyörtyminen, ripuli tai pädätyskyvyttömyys. Käänny heti lääkärin puoleen, jos näitä oireita ilmenee.
- Lääkäri tarkistaa sinun tai lapsesi sydämen syketiheyden, verenpaineen, hengitystiheyden ja ruumiinlämmön ennen hoitoa, hoidon aikana ja hoidon jälkeen. Lääkäri voi päättää lisävalvonnasta, jos se on tarpeen.
- Lääkäri tarkistaa sydämen sähkökäyrän (EKG) 6 kuukauden välein poikkeamien havaitsemiseksi. Jos sinulla tai lapsellasi on ollut sydänongelmia, lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa sydämen toimintaa jokaisen infuusion aikana.
- Lääkäri voi lähettää aivo-selkäydinnäytteitä tutkittavaksi infektion merkkien havaitsemiseksi.
- Tätä lääkettä ei ole annettu alle 2-vuotiaille tai lapsille, joiden tauti on edennyt hoidon alkuvaiheessa. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, onko Brineura-hoito sopiva sinulle tai lapsellesi.

Muut lääkevalmisteet ja Brineura

Kerro lääkärille, jos sinä otat tai lapsesi ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinua hoidetaan tällä lääkkeellä.

Tätä lääkettä ei saa antaa raskaana oleville, ellei tämä ole selvästi välttämätöntä. Ei ole tiedossa, voiko tämä lääke vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Tätä lääkettä ei saa antaa imettäville. Ei ole tiedossa, erittykö tämä lääke rintamaitoon.

Ei ole tiedossa, vaikuttaako tämä lääke hedelmällisyyteen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei tiedetä, vaikuttaako tämä lääke ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Ole hyvä ja keskustele lääkärin kanssa.

Brineura sisältää natriumia ja kaliumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 17,4 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per lääkepullo. Tämä vastaa 0,87 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per lääkepullo eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

3. Miten Brineura-valmistetta annetaan

Sinä tarvitset tai lapsesi tarvitsee leikkauksen, jossa asennetaan laite, jonka avulla annetaan tätä lääkettä. Laite auttaa lääkettä saavuttamaan aivojen tietyt osat.

Tämän lääkkeen antaa sairaalassa tai klinikassa lääkäri, joka tietää kuinka lääkkeitä annetaan aivokammioon (infuusio aivojen nestetilaan).

Tätä lääkettä ei ole annettu potilaille, joiden ikä on ollut alle 2 vuotta tai yli 8 vuotta (kliinisen tutkimuksen alussa). Kahden (2) vuoden ikäisistä potilaista on tietoa saatavana rajallisesti.

Tämän lääkkeen suositeltu annos perustuu sinun tai lapsesi ikään, ja lääkäri antaa sen joka toinen viikko seuraavasti:

- syntymä – <6 kuukautta: 100 mg
- 6 kuukautta – <1 vuotta: 150 mg
- 1 vuotta – 2 vuotta: 200 mg (ensimmäiset 4 annosta), 300 mg (kaikki myöhemmät annokset)
- ≥ 2 vuotta: 300 mg

Lääkäri voi säätää sinun tai lapsesi annosta tai lääkkeen annostusnopeutta, jos sinä et siedä tai lapsesi ei siedä lääkettä, tai jos lääke aiheuttaa allergisen reaktion tai on olemassa mahdollisuus, että aivojen paine nousee.

Lääke annetaan pumpulla hitaasti paikalleen asennetun antolaitteen kautta. Sen jälkeen kun lääke on annettu, annetaan lyhyempi infuusio liuosta, jolla huuhdellaan Brineura infuusiolaitteistosta niin, että koko annos pääsee aivoihin. Lääke ja huuhteluliuos annetaan noin 2–4,5 tunnin kuluessa riippuen sinun tai lapsesi annoksesta. Lääkäri voi pienentää annosta tai hidastaa infuusionopeutta riippuen siitä, mikä on vaste hoidon aikana.

Lääkäri voi antaa sinulle tai lapsellesi lääkkeitä ennen jokaista tällä lääkkeellä annettua hoitoa vähentääkseen haittavaikutuksia, joita voi esiintyä hoidon aikana tai pian sen jälkeen. Näitä lääkkeitä ovat esimerkiksi kuumelääkkeet kuumeen alentamiseksi tai antihistamiinit lievittämään allergisia reaktioita.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset mitään seuraavista haitoista:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin 1:llä henkilöllä 10:stä):

- kouristukset
- reaktiot lääkkeen annon aikana tai pian sen jälkeen, kuten nokkosrokko, kutina tai punoitus, huulten, kielen ja/tai kurkun turpoaminen, hengenahdistus, käheys, sormenpäiden tai huulien sinertyminen, lihasjänteiden heikkeneminen, pyörtyminen tai pidätyskyvyttömyys

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1:llä henkilöllä 10:stä):

- laitteeseen liittyvät bakteeri-infektiot
- vakava allerginen reaktio (anafylaktiset reaktiot)

Tuntemattomia haittavaikutuksia (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- laite on siirtynyt paikaltaan eikä toimi oikein infuusiota valmisteltaessa laitteeseen liittyvästä infektiosta johtuva aivotulehdus (aivokalvotulehdus)

Tämä lääke voi aiheuttaa muita haittavaikutuksia:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä useammalla kuin 1:llä henkilöllä 10:stä):

- kuume
- oksentelu
- ärtyvyys
- päänsärky
- laboratoriotesteissä havaittu aivo-selkäydinnesteen proteiinien lisääntyminen tai väheneminen
- epänormaali sydämen sähkökäyrä (EKG)
- laboratoriotesteissä havaittu solujen lisääntyminen selkäydinnesteessä
- nenän tai kurkun infektio (vilustuminen)
- neulaan liittyvä ongelma (neula irtoaa implantoidusta laitteesta).

Yleisiä haittavaikutuksia (voi esiintyä enintään 1:llä henkilöllä 10:stä):

- sydämen sykkeen hidastuminen
- laitteen toimintahäiriö, joka johtuu infuusion valmistelun aikana havaitusta tukoksesta
- kipu
- ihottuma
- nokkosrokko
- pään nyökähtäminen (niin että leuka putoaa kohti rintaa)
- vatsakipu
- laitteen vuotaminen
- suun tai kielen rakkulat
- silmäluomen ja silmän valkoisen osan turvotus tai punoitus (sidekalvotulehdus)
- hermostuneisuus
- mahan tai suoliston häiriöt.

Tuntemattomia haittavaikutuksia (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- laite on siirtynyt paikaltaan eikä toimi oikein infuusiota valmisteltaessa

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä <lääkärille> <tai> <, > <apteekkihenkilökunnalle> <tai sairaanhoitajalle>. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Brineura-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä pystyasennossa pakastettuna (-25 – -15 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Kuljeta ja jakele pakastettuna (-85 °C – -15 °C).

Sulatettu Brineura ja huuhteluliuos on käytettävä välittömästi. Tätä lääkettä saa ottaa ruiskuun avaamattomasta lääkepullosta vain välittömästi ennen käyttöä. Jos tuotetta ei voida käyttää välittömästi, avaamaton Brineura- tai huuhtelunestepullo on säilytettävä jääkaapissa (2 °C – 8 °C:ssa) ja käytettävä 24 tunnin kuluessa.

Käytössä olevan tuotteen on todettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina enintään 12 tunnin ajan huoneenlämmössä (19 °C – 25 °C). Mikrobiologiselta kannalta katsottuna avoimet lääkepullot tai ruiskussa oleva lääkevalmiste pitää käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Lääkäri tai apteekin henkilökunta vastaa Brineura-valmisteen säilytyksestä. He vastaavat myös käyttämättä jääneen Brineura-valmisteen asianmukaisesta hävittämisestä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Brineura sisältää

- Vaikuttava aine on serliponaasi alfa. Yksi Brineura-lääkepullo sisältää 150 mg serliponaasi alfaa 5 ml:ssa liuosta. Yksi millilitra liuosta sisältää 30 mg serliponaasi alfaa.
- Brineura-infuusionesteen ja huuhteluliuksen apuaineet ovat kaksiemäksinen natriumfosfaattiheptahydraatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, natriumkloridi, kaliumkloridi, magnesiumkloridiheksahydraatti, kalsiumklorididihydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”Brineura sisältää natriumia ja kaliumia”).

Brineura-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Brineura ja huuhteluliuos ovat infuusionesteitä. Brineura-infuusioneste on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, väritöntä tai hieman kellertävää liuosta, joka voi joskus sisältää ohuita läpikuultavia säikeitä tai läpinäkymättömiä hiukkasia. Huuhteluliuos on kirkasta ja väritöntä.

Pakkauskoko: kukin pakkaus sisältää kaksi lääkepulloa Brineura-infuusionestettä ja yhden lääkepullon huuhteluliuosta, joista kussakin on 5 ml liuosta.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanti

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla: <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

LIITE IV

PERUSTEET MYYNTILUVAN YHDELLE YLIMÄÄRÄISELLE UUDISTAMISELLE

Perusteet myyntiluvan yhdelle ylimääräiselle uudistamiselle

Lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoo, että alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatujen tietojen perusteella Brineura-valmisteen hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, mutta valmisteen myyntilupa on uudistettava seuraavista syistä:

Alkuperäinen myyntilupa myönnettiin poikkeuksellisin perustein, ja tällöin myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehotutkimus (tutkimus 190-203) asetettiin nimenomaiseksi velvoitteeksi (SOB). Perusteellinen arvio kaikista tiedoista tarvitaan lopullisen kliinisen tutkimusraportin (CSR) toimitusvaiheessa. Tämä koskee etenkin perusteellista arviota valmisteen tehosta ja turvallisuudesta < 2-vuotiailla potilailla. Arviossa on käsiteltävä tämänhetkisten annossuositusten asianmukaisuutta tehon ja turvallisuuden kannalta pienemmillä lapsilla (alle 3-vuotiailla), ja siinä on otettava huomioon saatavana olevat farmakokineettiset tiedot.

Myyntiluvan toinen uudistaminen vaaditaan, koska nimenomaista velvoitetta ei ole täytetty, eli myyntiluvan myöntämisen jälkeistä tehotutkimusta (tutkimusta 190-203) ei ole suoritettu loppuun.