

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Brineura 150 mg otopina za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica lijeka Brineura sadrži 150 mg cerliponaze alfa\* u 5 ml otopine.

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 30 mg cerliponaze alfa.

\*Proizvedena je u stanicama jajnika kineskog hrčka.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 17,4 mg natrija u 5 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Otopina je bistra do lagano opalescentna i bezbojna do blijedožuta, koja povremeno može sadržavati tanka prozirna vlakna ili neprozirne čestice.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Brineura indiciran je za liječenje neuronalne ceroidne lipofuscinoze tipa 2 (CLN2), bolesti poznate i kao nedostatak tripeptidil-peptidaze 1 (TPP1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Brineura smiju primjenjivati samo osposobljeni zdravstveni radnici educirani za intracerebroventrikularnu primjenu u kliničkim/bolničkim uvjetima.

#### Doziranje

Preporučena doza je 300 mg cerliponaze alfa primijenjene intracerebroventrikularnom infuzijom jednom svaki drugi tjedan.

U bolesnika mlađih od 2 godine preporučuju se niže doze, vidjeti dio o pedijatrijskoj populaciji.

Preporučuje se predliječenje bolesnika antihistaminicima, s antipireticima ili bez njih, 30 do 60 minuta prije početka infuzije.

Nastavak dugoročnog liječenja potrebno je redovito klinički procjenjivati kako bi se ustanovilo nadmašuju li koristi potencijalne rizike za svakog pojedinog bolesnika.

### *Prilagodba doze*

Prilagodbu doze može biti potrebno uzeti u obzir u bolesnika koji ne podnose infuziju. Doza se može smanjiti za 50% i/ili usporiti brzina primjene infuzije.

Ako se primjena infuzije prekine zbog reakcije preosjetljivosti, treba je ponovno započeti brzinom približno upola manjom od početne brzine infuzije pri kojoj je nastupila reakcija preosjetljivosti.

Infuziju treba prekinuti i/ili brzinu infuzije usporiti u bolesnika u kojih je prema prosudbi nadležnog liječnika možda došlo do povećanja intrakranijskog tlaka tijekom infuzije, na što upućuju simptomi kao što su glavobolja, mučnina, povraćanje ili stanje smanjene svijesti. Ove mjere opreza posebno su važne u bolesnika mlađih od 3 godine.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Brineura u djece mlađe od 3 godine nisu još ustanovljene. Dostupni su ograničeni podaci za djecu u dobi od 2 godine, a za djecu mlađu od 2 godine nema kliničkih podataka (vidjeti dio 5.1). Doziranje predloženo za djecu mlađu od 2 godine procijenjeno je na temelju mase mozga.

U kliničkim ispitivanjima, liječenje lijekom Brineura započeto je u djece u dobi od 2 do 8 godina. Za bolesnike starije od 8 godina podaci su ograničeni. Liječenje se treba temeljiti na koristima i rizicima za pojedinačnog bolesnika prema procjeni liječnika.

Doziranje odabrano za bolesnike temelji se na dobi u vrijeme liječenja i prema tome ga je potrebno prilagoditi (vidjeti Tablicu 1). U bolesnika mlađih od 3 godine, preporučena se doza podudara s doziranjem primijenjenim u kliničkom ispitivanju 190-203 koje još traje (vidjeti dio 5.1).

**Tablica 1: Doza i volumen lijeka Brineura**

<b>Dobne skupine</b>	<b>Ukupna doza primijenjena svaki drugi tjedan (mg)</b>	<b>Volumen otopine lijeka Brineura (ml)</b>
Od rođenja do < 6 mjeseci	100	3,3
6 mjeseci do < 1 godine	150	5
1 godina do < 2 godine	200 (prve 4 doze) 300 (kasnije doze)	6,7 (prve 4 doze) 10 (kasnije doze)
2 godine i nadalje	300	10

### Način primjene

Intracerebroventrikularna primjena.

### *Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka*

Tijekom pripreme i primjene lijeka moraju se strogo primjenjivati pravila aseptične tehnike.

Brineura i otopina za ispiranje smiju se primijeniti samo intracerebroventrikularnim putem. Svaka bočica lijeka Brineura i otopina za ispiranje namijenjene su samo za jednokratnu upotrebu.

Brineura se u cerebrospinalni likvor (CSF) primjenjuje infuzijom pomoću kirurški implantiranog spremnika i katetera (pomagala za intracerebroventrikularni pristup). Pomagalo za intracerebroventrikularni pristup mora biti implantirano prije prve infuzije. Implantirano pomagalo za intracerebroventrikularni pristup treba omogućiti pristup do moždanih komora za primjenu terapije.

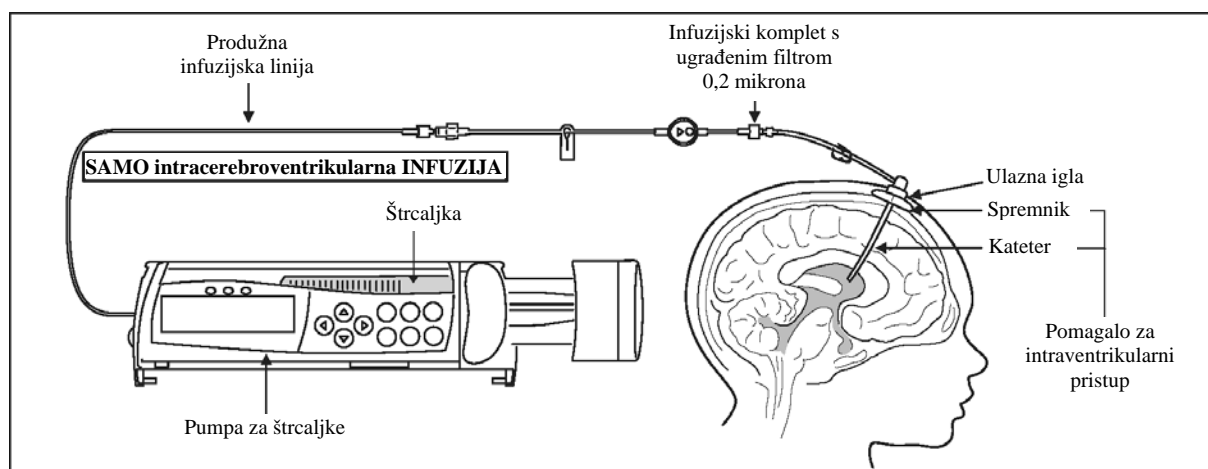
Nakon infuzije lijeka Brineura, komponente infuzijskog sustava se moraju isprati izračunatom količinom otopine za ispiranje, uključujući pomagalo za intracerebroventrikularni pristup, kako bi se primijenila cijela količina lijeka i održala prohodnost pomagala za intracerebroventrikularni pristup

(vidjeti dio 6.6). Prije primjene bočice lijeka Brineura i otopine za ispiranje treba odmrznuti. Lijek i otopina za ispiranje daju se brzinom infuzije od 2,5 ml/h. Cjelokupna infuzija, uključujući infuziju lijeka i potrebne otopine za ispiranje, traje otprilike 2 do 4,5 sati ovisno o dozi i volumenu za primjenu.

#### *Intracerebroventrikularna infuzija lijeka Brineura*

Lijek Brineura primijenite **prije** otopine za ispiranje.

1. Obilježite infuzijsku liniju oznakom „samo za intracerebroventrikularnu infuziju“.
2. Štrcaljku koja sadrži lijek Brineura pričvrstite na produžni dio infuzijske linije, ako se koristi, u protivnom štrcaljku spojite na komplet za infuziju. Komplet za infuziju mora biti opremljen ugrađenim filtrom s porama veličine 0,2  $\mu$ m. Vidjeti Sliku 1.
3. Napunite infuzijske linije lijekom Brineura.
4. Provjerite vlasništvo zbog znakova propuštanja ili kvara pomagala za intracerebroventrikularni pristup te moguće infekcije. Nemojte primjenjivati lijek Brineura u slučaju znakova i simptoma propuštanja pomagala za intracerebroventrikularni pristup, kvara pomagala ili infekcije povezane s pomagalom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
5. Pripremite vlasništvo za intracerebroventrikularnu infuziju služeći se aseptičnom tehnikom prema standardima skrbi ustanove.
6. Umetnite ulaznu iglu (engl. *port needle*) u pomagalo za intracerebroventrikularni pristup.
7. Na ulaznu iglu spojite zasebnu sterilnu praznu štrcaljku (ne veću od 3 ml). Uvucite između 0,5 ml i 1 ml CSF-a kako biste provjerili prohodnost pomagalaza intracerebroventrikularni pristup.
  - **Ne vraćajte CSF u pomagalo za intracerebroventrikularni pristup.** Uzorke CSF-a treba rutinski slati na provjeru prisutnosti infekcija (vidjeti dio 4.4).
8. Pričvrstite komplet za infuziju na ulaznu iglu (vidjeti Sliku 1).
  - Učvrstite komponente prema standardima skrbi ustanove.
9. Stavite štrcaljku s lijekom Brineura u pumpu za štrcaljku i programirajte pumpu na brzinu infuzije od 2,5 ml na sat.
  - Programirajte zvučne signale upozorenja pumpe na najveću osjetljivost na promjene ograničenja za tlak, brzinu i volumen. Pojednosti pogledajte u priručniku za rad proizvođača pumpe za štrcaljke.
  - **Nemojte davati kao bolus ili ručno.**
10. Započnite infuziju lijeka Brineura brzinom od 2,5 ml na sat.
11. Redovito provjeravajte sustav tijekom infuzije zbog znakova propuštanja ili greške u protoku infuzije.
12. Kada je infuzija završila, provjerite je li štrcaljka „Brineura“ u pumpi prazna. Izvadite praznu štrcaljku iz pumpe i odvojite je od linije. Praznu štrcaljku bacite sukladno nacionalnim propisima.



**Slika 1: Postavljeni infuzijski sustav**

#### *Intracerebroventrikularna infuzija otopine za ispiranje*

Predviđenu otopinu za ispiranje primijenite **nakon** završene infuzije lijeka Brineura.

1. Štrcaljku s izračunatim volumenom otopine za ispiranje pričvrstite na infuzijske komponente (vidjeti dio 6.6).
2. Štrcaljku s otopinom za ispiranje stavite u pumpu i programirajte pumpu na protok infuzije brzinom od 2,5 ml na sat.
  - Programirajte zvučne signale upozorenja pumpe na najveću osjetljivost na promjene ograničenja za tlak, brzinu i volumen. Pojedinih pogledajte u priručniku za rad proizvođača pumpe za štrcaljke.
  - **Nemojte davati kao bolus ili ručno.**
3. Započnite infuziju otopine za ispiranje brzinom od 2,5 ml na sat.
4. Redovito provjeravajte sustav tijekom infuzije zbog znakova propuštanja ili greške u protoku infuzije.
5. Kada infuzija završi, provjerite je li štrcaljka s oznakom „otopina za ispiranje“ u pumpi prazna. Izvadite praznu štrcaljku iz pumpe i odvojite je od linije.
6. Izvucite ulaznu iglu. Blago pritisnite i gazom pokrijte mjesto primjene infuzije prema standardima skrbi ustanove.
7. Infuzijske komponente, igle, neupotrijebljene otopine i drugi otpadni materijal zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

Za upute o pripremi lijeka Brineura i otopine za ispiranje prije primjene vidjeti dio 6.6.

### 4.3 Kontraindikacije

Životno opasne anafilaktične reakcije na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ako ponovno izlaganje lijeku (*rechallenge*) nije uspješno (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s CLN2 koji imaju ventrikulo-peritonejski spoj (*shunt*).

Brineura se ne smije primjenjivati sve dok ima znakova akutnog propuštanja pomagala za intracerebroventrikularni pristup, kvara pomagala ili infekcije povezane s pomagalom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Komplikacije povezane s pomagalom

Brineura se mora primijeniti aseptičnom tehnikom kako bi se smanjio rizik od infekcije. Infekcije povezane s pomagalom za intracerebroventrikularni pristup, uključujući supkliničke infekcije i meningitis, zabilježene su u bolesnika liječenih lijekom Brineura (vidjeti dio 4.8). Meningitis može imati sljedeće simptome: vrućicu, glavobolju, ukočenost u vratu, osjetljivost na svjetlost, mučninu, povraćanje i promjenu mentalnog stanja. Uzorke CSF-a treba svaki put poslati na testiranje kako bi se otkrile supkliničke infekcije povezane s pomagalom. U kliničkim ispitivanjima bili su primijenjeni antibiotici, pomagalo za intracerebroventrikularni pristup je zamijenjen, a liječenje lijekom Brineura nastavljeno.

Prije svake infuzije zdravstveni radnici trebaju pregledati vlasništvo zbog provjere postojanja oštećenja kože, kako bi se osiguralo da pomagalo za intracerebroventrikularni pristup nije ugroženo. Uobičajeni znakovi propuštanja ili kvara pomagala uključuju oticanje, eritem vlasništva, ekstravazacija tekućine ili ispupčenja na vlasništvu oko ili iznad pomagala za intracerebroventrikularni pristup. Međutim, ti se znakovi mogu javiti i u slučaju infekcija povezanih s pomagalom.

Pregled mjesta infuzije i provjera prohodnosti moraju se provesti kako bi se propuštanje i/ili kvar pomagala za intracerebroventrikularni pristup otkrili prije započinjanja infuzije lijeka Brineura (vidjeti

dijelove 4.2 i 4.3). Znakovi i simptomi infekcija povezanih s pomagalom ne moraju biti očigledni, stoga uzorke CSF-a treba svaki put poslati na testiranje kako bi se otkrile supkliničke infekcije povezane s pomagalom. Može biti potrebno posavjetovati se s neurokirurgom kako bi se potvrdila ispravnost pomagala. Terapiju lijekom Brineura treba prekinuti u slučajevima kvara pomagala, što može zahtijevati zamjenu pomagala prije daljnjih infuzija.

Degradacija materijala spremnika pomagala za intracerebroventrikularni pristup javlja se nakon dugotrajnog razdoblja primjene prema preliminarnim rezultatima laboratorijskog testiranja i prema opažanjima u kliničkim ispitivanjima prilikom primjene tijekom otprilike 4 godine. U dva klinička slučaja, pomagala za intracerebroventrikularni pristup nisu pokazala znakove kvara prilikom infuzije; međutim, nakon uklanjanja, degradacija materijala pomagala bila je očigledna i u skladu s podacima iz laboratorijskog testiranja pomagala za intracerebroventrikularni pristup. Pomagala za pristup zamijenjena su i bolesnici su nastavili liječenje lijekom Brineura. Zamjenu pomagala za pristup treba razmotriti prije isteka 4 godine redovite primjene lijeka Brineura, međutim, uvijek treba osigurati da se pomagalo za intracerebroventrikularni pristup primjenjuje u skladu s odredbama proizvođača odgovarajućeg medicinskog proizvoda.

U slučaju komplikacija povezanih s pomagalom za intracerebroventrikularni pristup, daljnje informacije potražite u proizvođačevim uputama za uporabu pomagala.

Potrebno je postupati s oprezom u bolesnika sklonih komplikacijama izazvanih primjenom lijeka intracerebroventrikularnim putem, uključujući bolesnike s opstruktivnim hidrocefalusom.

#### Kliničko i laboratorijsko praćenje

Vitalne znakove treba pratiti prije početka infuzije, redovito tijekom infuzije i poslije infuzije u bolničkom okruženju. Kada infuzija završi, potrebno je klinički procijeniti status bolesnika, a ako je klinički indicirano, može biti potrebno promatrati bolesnika duže vrijeme, osobito u slučaju bolesnika mlađih od 3 godine.

Praćenje elektrokardiograma (EKG) tijekom infuzije treba provoditi u bolesnika s anamnezom bradikardije, poremećajem provodljivosti ili strukturnom srčanom bolešću, jer neki bolesnici s bolešću CLN2 mogu razviti poremećaj provodljivosti ili srčanu bolest. U bolesnika s normalnom funkcijom srca, redovite procjene 12-kanalnim EKG-om treba provoditi svakih 6 mjeseci.

Uzorke CSF-a treba svaki put poslati na testiranje kako bi se otkrile supkliničke infekcije povezane s pomagalom (vidjeti dio 4.2).

#### Anafilaktične reakcije

Anafilaktične reakcije prijavljene su s lijekom Brineura. Kao mjera opreza, kada se primjenjuje Brineura treba biti odmah dostupna odgovarajuća medicinska potpora. Ako se dogode anafilaktične reakcije, potrebno je odmah prekinuti infuziju i započeti odgovarajuće medicinsko liječenje. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike tijekom i nakon infuzije. Ako se pojavi anafilaksija, pri ponovnoj primjeni potrebno je postupati s oprezom.

#### Sadržaj natrija i kalija

Ovaj lijek sadrži 17,4 mg natrija po bočici lijeka Brineura i otopine za ispiranje, što odgovara 0,87 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po bočici, tj. zanemarive količine kalija.

## Pedijatrijska populacija

Nije bilo bolesnika s napredovanjem već uznapredovale bolesti na početku liječenja, a koji su uključeni u klinička ispitivanja i nema dostupnih kliničkih podataka za djecu < 2 godine. U bolesnika s uznapredovalom bolešću CLN2 te u novorođenčadi, moguće je da je integritet krvno-moždane barijere smanjen. Učinci koje potencijalno povećana izloženost lijeku ima na periferiju nisu poznati.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Cerliponaza alfa je rekombinantni ljudski protein i sistemska je izloženost ograničena zbog intracerebroventrikularne primjene, stoga nije vjerojatno da će doći do interakcije cerliponaze alfa i lijekova koji se metaboliziraju putem enzima citokroma P450.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni cerliponaze alfa u trudnica. Sa cerliponazom alfa nisu provedena ispitivanja reprodukcije u životinja. Nije poznato može li cerliponaza alfa prouzročiti oštećenje fetusa kad se primjenjuje u trudnica ili može li utjecati na reproduktivnu sposobnost. Brineura se smije primijeniti u trudnica samo ako je to izrazito potrebno.

#### Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju cerliponaze alfa/metabolita u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje je potrebno prekinuti tijekom liječenja lijekom Brineura.

#### Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s cerliponazom alfa u životinja ili ljudi.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o učinku cerliponaze alfa na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave opisane u ovom dijelu procijenjene su u 24 bolesnika s bolešću CLN2 koji su u kliničkim ispitivanjima primili najmanje jednu dozu lijeka Brineura do 141 tjedna ili iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće nuspojave (> 20%) opažene s lijekom Brineura u kliničkim ispitivanjima uključuju pireksiju, nisku razinu proteina u CSF-u, poremećaje EKG-a, povraćanje, infekcije gornjih dišnih puteva i preosjetljivost. Nijedan bolesnik nije morao prekinuti liječenje zbog štetnih događaja.

#### Tablični popis nuspojava

Opažene nuspojave navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i u skladu s MedDRA-inom definicijom učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 2: Učestalost nuspojava lijeka Brineura**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni pojam	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih puteva konjunktivitis infekcija povezana s pomagalom <sup>a</sup> meningitis	vrlo često često često nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost anafilaktična reakcija	vrlo često često
Psijatrijski poremećaji	iritabilnost	vrlo često
Poremećaji živčanog sustava	dogadjaji konvulzija <sup>b</sup> glavobolja pleocitoza CSF-a sindrom spuštene glave	vrlo često vrlo često vrlo često često
Srčani poremećaji	bradikardija	često
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje abdominalni bol mjehurići na sluznici usta mjehurići na jeziku poremećaj probavnog sustava	vrlo često često često često često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip urtikarija	često često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija <sup>c</sup> osjećaj nervoze bol	vrlo često često često
Pretrage	povišeni proteini u CSF-u abnormalnosti EKG-a sniženi proteini u CSF-u	vrlo često vrlo često vrlo često
Problemi s pomagalom	problem s pomagalom: propuštanje pomagala okluzija pomagala <sup>d</sup> dislokacija pomagala <sup>e</sup> teškoće s iglom <sup>f</sup>	često često nepoznato vrlo često

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

<sup>b</sup> Atonički napadaji, kloničke konvulzije, drop-atake, epilepsija, generalizirani toničko-klonički napadaj, mioklona epilepsija, parcijalni napadaji, petit mal epilepsija, napadaj, klaster napadaja i epileptički status

<sup>c</sup> Pireksija uključuje kombinirane preporučene pojmove „pireksija“ i „povišena tjelesna temperatura“

<sup>d</sup> Opstrukcija protoka u kateteru

<sup>e</sup> U kliničkim ispitivanjima nije došlo do dislokacije pomagala

<sup>f</sup> Ispadanje igle za infuziju

### Opis odabranih nuspojava

#### *Konvulzije*

Konvulzije su česta manifestacija bolesti CLN2 i očekivane su u ovoj populaciji. Ukupno 23 (96%) ispitanika koja su primila cerliponazu alfa imalo je događaj koji je prema MedDRA-inim standardnim pojmovima svrstan u konvulzije. Najčešće zabilježeni događaji konvulzije uključuju napadaj, epilepsiju i generalizirani toničko-klonički napadaj. Bilo je ukupno 17% događaja konvulzije vremenski povezanih s primjenom cerliponaze alfa, a bili su blagog do umjerenog intenziteta, 1. do 2. stupnja. Ukupno, 6% svih događaja konvulzije smatrali su se povezani s cerliponazom alfa i bili su u rasponu od blagih do teških, CTCAE stupanj 1-4. Konvulzije su prestale uz primjenu standardne terapije protiv konvulzija i nisu za posljedicu imale prekid terapije lijekom Brineura.



### Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti zabilježene su u 14 od 24 bolesnika (58%) liječena lijekom Brineura. Teške reakcije preosjetljivosti [prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje, engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* 3. stupnja] javile su se u tri bolesnika, ali ni jedan bolesnik nije prekinuo liječenje. Najčešće manifestacije uključivale su pireksiju s povraćanjem, pleocitozu ili iritabilnost, što nije dosljedno s klasičnom imunološki posredovanom preosjetljivošću. Te nuspojave bile su opažene tijekom ili unutar 24 sata nakon završene infuzije lijeka Brineura i nisu ometale liječenje. Simptomi su se povukli tijekom vremena ili uz primjenu antipiretika, antihistaminika i/ili glukokortikosteroida.

### Imunogenost

Protutijela protiv lijeka (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) ustanovljeni su i u serumu i u CSF-u u 79% odnosno 21% bolesnika liječena cerliponazom alfa do 107 tjedana. Neutralizirajuća protutijela specifična za lijek (engl. *neutralizing antibodies*, NAb) sposobna inhibirati receptorom posredovano stanično preuzimanje cerliponaze alfa nisu bila ustanovljena u CSF-u. Nije nađena povezanost između serumskog ili CSF ADA titra i incidencije ili težine preosjetljivosti. Bolesnici u kojih su se javili događaji umjerene preosjetljivosti testirani su na IgE specifičan za lijek i ustanovljeno je da su negativni. Nisu nađene korelacije između viših ADA titara i smanjenja u mjerenjima djelotvornosti. Nije bilo vidljivog učinka serumskih ili CSF ADA na farmakokinetiku u plazmu odnosno CSF-u.

### Pedijatrijska populacija

Iskustvo s dva bolesnika u dobi od 2 godine liječenih lijekom Brineura u dozi od 300 mg svaki drugi tjedan pruženo je ispitivanjem koje je u tijeku (vidjeti dio 5.1). Oba bolesnika primila su 8 infuzija i ukupni sigurnosni profil lijeka Brineura u tih mlađih bolesnika čini se dosljedan sigurnosnom profilu u starije djece. Trenutačno nema kliničkog iskustva s lijekom Brineura u djece mlađe od 2 godine.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nema dostupnih podataka.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za probavni sustav i metabolizam, enzimi, ATK oznaka: A16AB17.

#### Mehanizam djelovanja

Cerliponaza alfa rekombinantni je oblik ljudske tripeptidil-peptidaze 1 (rhTPP1). Cerliponaza alfa je proteolitički neaktivan proenzim (zimogen) koji se aktivira u lizosomu. Cerliponazu alfa preuzimaju ciljane stanice i prenose u lizosome preko kationski neovisnog receptora manoza-6 fosfata (engl. *Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor*, CI-MPR, poznatog i kao receptor M6P/IGF2). Profil glikolizacije cerliponaze alfa rezultira konzistentnim staničnim unosom te ciljanim prenosom u lizosome zbog aktivacije.

Aktivirani proteolitički enzim (rhTPP1) cijepa tripeptide s N-terminalnog kraja ciljnog proteina, s time da nema poznate specifičnosti za supstrat. Neodgovarajuće razine TPP1 uzrokuju bolest CLN2, što rezultira neurodegeneracijom, gubitkom neurološke funkcije i smrću u djetinjstvu.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka Brineura procijenjene su u otvorenom kliničkom ispitivanju 190-201 s postupnim povišenjem doze i dugoročnom produžetku ispitivanja 190-202 koji još traje u bolesnika s bolešću CLN2 u usporedbi s neliječenim bolesnicima s bolešću CLN2 iz baze podataka o prirodnom tijeku bolesti (kontrolna skupina s prirodnim tijekom bolesti). U ovim ispitivanjima upotrijebljen je skup motoričkih i jezičnih domena kliničke ocjenske ljestvice koje su specifične za bolest (vidjeti Tablicu 3) kako bi se procijenilo napredovanje bolesti. Svaka domena obuhvaća rezultate od 3 (potpuno normalno) do 0 (duboko oštećeno), za ukupno mogući rezultat od 6, s jediničnim smanjenjima koja predstavljaju ključne događaje u gubitku prethodno stečenih funkcija pokretljivosti i govora.

**Tablica 3: Klinička ocjenska ljestvica za CLN2**

Domena	Rezultat	Ocjena
Motorička	3	Potpuno normalan hod. Bez očite ataksije, bez patoloških padova.
	2	Samostalno hodanje, definirano kao sposobnost hoda bez pomoći 10 koraka. Pokazat će se očigledna nestabilnost i može doći do povremenih padova.
	1	Potrebna pomoć pri hodu ili može samo puzati.
	0	Ne može više hodati ili puzati.
Jezična	3	Naizgled normalan jezik. Razumljiv i potpuno primjeren dobi. Još se ne opaža propadanje.
	2	Jezik je postao prepoznatljivo poremećen: neke razumljive riječi mogu tvoriti kratke rečenice kako bi se izrazila misao, molbe ili potrebe. Ovaj rezultat označava propadanje s obzirom na prethodnu razinu sposobnosti (od individualnog maksimuma koji je dijete postiglo).
	1	Jedva razumljivo. Nekoliko razumljivih riječi.
	0	Bez razumljivih riječi ili vokalizacija.

Ukupno 24 bolesnika, u dobi od 3 do 8 godina, liječena su lijekom Brineura 300 mg svaki drugi tjedan. U ispitivanju 190-201, 23 bolesnika liječena su 48 tjedana (1 bolesnik povukao se iz ispitivanja nakon 1 tjedna zbog nemogućnosti da nastavi s postupcima u ispitivanju). Srednji početni rezultat za CLN2 bio je 3,5 [standardno odstupanje (SD) 1,20] s rasponom od 1 do 6; nije ispitivan ni jedan bolesnik s napredovanjem već uznapredovale bolesti (kriterij uključivanja: blago do umjereno napredovanje bolesti CLN2). Svih 23 bolesnika završilo je ispitivanje 190-201 i nastavilo u produžetku ispitivanja 190-202 koje još traje, a liječeni su lijekom Brineura u dozi od 300 mg svaki drugi tjedan do najviše 124 tjedna.

Rezultati ispitivanja 190-201 i 190-202 uspoređeni su s kontrolnom skupinom s prirodnim tijekom bolesti, koja je uključivala bolesnike koji su ispunjavali kriterije uključivanja za ispitivanja 190-201 i 190-202. Rezultati kontrolne skupine s prirodnim tijekom bolesti pokazuju da je CLN2 neurodegenerativna bolest koja brzo napreduje, s predvidljivim propadanjem motoričke i jezične funkcije i procijenjenom srednjom brzinom gubitka funkcija u rezultatu za CLN2 od 2 boda na 48 tjedana.

Učinak liječenja u bolesnika koji su primali lijek Brineura procijenjen je kliničkom ljestvicom za ocjenu bolesti CLN2, a rezultati su uspoređeni s predviđenim gubitkom funkcija u kontrolnoj skupini s prirodnim tijekom bolesti tj. smanjenjem za 2 boda po periodu od 48 tjedana. U ispitivanju 190-201, 20 od 23 (87%) bolesnika koji su primali lijek Brineura 48 tjedana nije imalo nepovratno propadanje funkcija za 2 boda, koje je opaženo u populaciji neliječenih bolesnika ( $p = 0,0002$ , pretpostavka binomijalnog testa  $p_0 = 0,50$ ). Od 23 (65%) bolesnika, ukupno 15 bolesnika nije imalo ukupno sniženje rezultata za CLN2 bez obzira na početni rezultat, a 2 od tih 15 bolesnika povećala su svoj rezultat za jedan bod tijekom razdoblja liječenja. Pet bolesnika imalo je smanjenje od jednog boda, a 3 bolesnika imala su smanjenje od 2 boda.

U ispitivanju 190-201, srednja brzina propadanje funkcija u bolesnika liječenih lijekom Brineura u dozi od 300 mg svaki drugi tjedan bila je 0,40 bodova po periodu od 48 tjedana. Kada se to uspoređi s očekivanom brzinom propadanja funkcija kod prirodnog tijeka bolesti, rezultati ispitivanja statistički su značajni ( $p < 0,0001$ ) (vidjeti Tablicu 4). Opaženi učinak liječenja smatrao se klinički značajnim u svjetlu podataka o prirodnom tijeku neliječene bolesti CLN2.

**Tablica 4: Klinička ocjenska ljestvica za procjenu motoričke-jezične funkcije od 0 do 6 bodova kod CLN2: brzina propadanja funkcija u 48 tjedana (populacija predviđena za liječenje, ITT)**

Brzina propadanja funkcija (bodovi/48 tjedana) <sup>a</sup>	Ukupno (n = 23)	p-vrijednost <sup>b</sup>
Prosjek (SD)	0,40 (0,809) <sup>c</sup>	< 0,0001
Medijan	0,00	
Min, maks	-0,88; 2,02	
Granice 95% CI	0,05; 0,75	

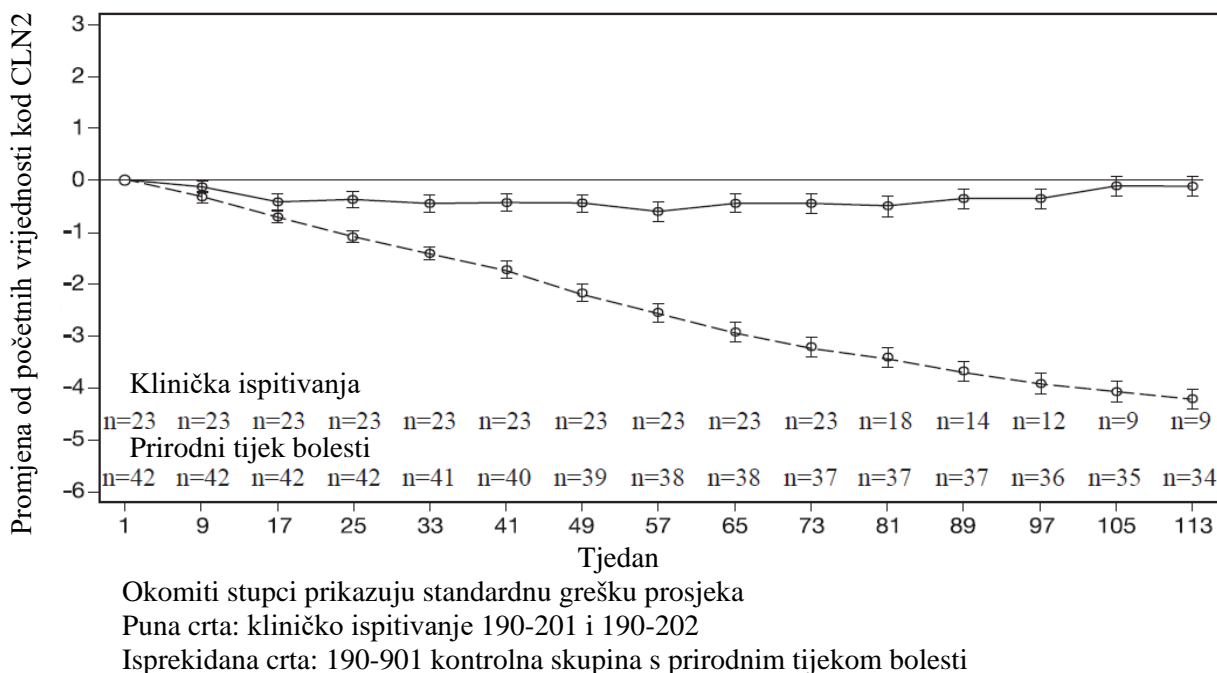
<sup>a</sup> Brzina propadanja funkcije u bolesnika u 48 tjedana: (početni rezultat za CLN2 – posljednji rezultat za CLN2) / (vrijeme koje je prošlo u jedinicama od 48 tjedana).

<sup>b</sup> p-vrijednost na temelju T-testa s 1 uzorkom u kojem se brzina propadanja funkcije uspoređivala s vrijednošću 2.

<sup>c</sup> Pozitivne procjene pokazuju kliničko propadanje; negativne procjene pokazuju kliničko poboljšanje.

U ispitivanju 190-202 koje još traje (na dan 3. lipnja 2016.), brzina propadanja u bolesnika liječenih lijekom Brineura u usporedbi s kontrolnom skupinom s prirodnim tijekom bolesti (N = 42 bolesnika) nastavlja pokazivati postojanost učinka liječenja (vidjeti Sliku 2).

**Slika 2: Srednja vrijednost promjene rezultata za CLN2 u odnosu na početni rezultat (kontrolna skupina s prirodnim tijekom bolesti naspram bolesnika liječenih lijekom Brineura, 300 mg svaki drugi tjedan)**



Rezultati za vid i napadaje kada su kombinirani s rezultatom za CLN2 (motorička i jezična domena) ostaju stabilni. Volumetrijska mjerenja provedena oslikavanjem magnetskom rezonancijom pokazuju smanjenu brzinu propadanja.

### Pedijatrijska populacija

Važno je liječenje započeti u što mlađe djece, iako u glavno ispitivanje nisu bila uključena djeca mlađa od 3 godine.

Ispitivanje 190-203 otvoreno je kliničko ispitivanje koje još traje, a njime se procjenjuju sigurnost i djelotvornost u bolesnika od rođenja do 18. godine. Doziranje se temeljilo na analizi razlika u vrijednostima za masu mozga u djece mlađe od 3 godine. Do sada se rezultati sigurnosti u mlađih bolesnika čine sukladni sa sigurnosnim profilom opaženim u starije djece. Trenutačno nema kliničkih iskustava s lijekom Brineura u djece mlađe od 2 godine (vidjeti dio 4.8).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Brineura u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za CLN2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Iznimne okolnosti

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika cerliponaze alfa procijenjena je u bolesnika s bolešću CLN2 koji su primali intracerebroventrikularne infuzije od 300 mg tijekom približno 4,5 sati jednom svaki drugi tjedan.

Svi farmakokinetički parametri bili su slični nakon početne infuzije 1. dana te nakon infuzija u 5. i 13. tjednu, što nije ukazivalo na vidljivu akumulaciju ili vremenski ovisnu farmakokinetiku cerliponaze alfa u CSF-u ili plazmi kada se primjenjivala u dozi od 300 mg jednom svaki drugi tjedan. Farmakokinetički parametri u CSF-u bili su procijenjeni u 17 bolesnika, a sažeto su prikazani u Tablici 5 u nastavku. Farmakokinetika cerliponaze alfa u plazmi bila je procijenjena u 13 bolesnika i ustanovljen je medijan  $T_{max}$  od 12 sati (od početka infuzije), srednja vrijednost  $C_{max}$  od 1,39  $\mu\text{g/ml}$  i srednja vrijednost  $AUC_{0-t}$  od 24,1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Nije bilo vidljivog učinka serumskih ili CSF ADA na farmakokinetiku u plazmi odnosno CSF-u.

**Tablica 5: Farmakokinetička svojstva nakon prve intracerebroventrikularne infuzije (približnog trajanja od 4 sata) 300 mg cerliponaze alfa u CSF**

Parametar	CSF (N = 17) Prosjek (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)

\* $T_{max}$  vrijednost izražena kao vrijeme od početka infuzije u trajanju ~4 sata i navedeno kao medijan [min, maks], a odnosi se na vremensku točku prvog uzorkovanja nakon infuzije.

### Distribucija

Procijenjeni volumen distribucije cerliponaze alfa nakon intracerebroventrikularne infuzije od 300 mg ( $V_z = 435$  ml) premašuje tipični volumen CSF-a (100 ml), što ukazuje na distribuciju u tkiva izvan CSF-a. Veliki omjeri CSF-a i plazme u vrijednostima  $C_{max}$  i  $AUC_{0-t}$  (približno 1000 odnosno 400) upućuju na to da većina primijenjene cerliponaze alfa ostaje lokalizirana unutar središnjeg živčanog sustava. Ne očekuje se da će intracerebroventrikularna primjena cerliponaze alfa rezultirati terapijskim koncentracijama u oku zbog ograničenog pristupa iz CSF-a u zahvaćene stanice mrežnice i prisutnosti barijere između krvi i mrežnice.

### Eliminacija

Cerliponaza alfa je protein i očekuje se da će zbog hidrolize peptida doći do njenog metaboličkog raspada. Prema tome, ne očekuje se da će oštećena funkcija jetre utjecati na farmakokinetiku cerliponaze alfa.

Izlučivanje cerliponaze alfa putem bubrega smatra se manje značajnim putem uklanjanja.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ograničeni neklinički podaci o sigurnosti primjene cerliponaze alfa dobiveni su iz ispitivanja toksičnosti na modelu klasične kasne infantilne neuronalne ceroidne lipofuscinoze tip 2 u majmuna za jednokratnu dozu, a u pasa pasmine jazavčar za ponovljenu dozu. Ovaj model bolesti prvenstveno je služio za istraživanje farmakodinamičkih i farmakokinetičkih svojstava cerliponaze alfa, ali je također imao za cilj procijeniti i toksičnost te tvari. Međutim, rezultati tih ispitivanja u pasmine jazavčar ne mogu pouzdano predviđati sigurnost u ljudi, jer je zbog teškoća s umetnutim sustavom katetera i izrazitih reakcija preosjetljivosti, režim infuzija cerliponaze alfa bio drugačiji i vrlo promjenjiv čak i unutar istog ispitivanja. Osim toga, ta su ispitivanja uključila vrlo mali broj životinja, većina je testirala skupine samo jednom dozom i nedostajale su odgovarajuće kontrole. Stoga se na temelju kretanja nekliničkih podataka ne može zaključiti o kliničkoj sigurnosti cerliponaze alfa. Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Brineura otopina za infuziju i otopina za ispiranje

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev klorid

kalijev klorid

magnezijev klorid heksahidrat

kalcijev klorid dihidrat

voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

2 godine

Odmrznuti lijek Brineura i otopina za ispiranje mora se upotrijebiti odmah. Lijek se smije izvući samo iz neotvorene bočice neposredno prije uporabe. Ako ga nije moguće upotrijebiti odmah, neotvorene bočice lijeka Brineura ili otopine za ispiranje potrebno je čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C) i upotrijebiti unutar 24 sata.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju do 12 sati na sobnoj temperaturi (19 °C - 25 °C). S mikrobiološkog stajališta, otvorene bočice ili lijek u štrcaljkama treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u uspravnom položaju u zamrzivaču (od -25 °C do -15 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### Prijevoz bočica

Prevoziti i dostavljati zamrznuto (od -85 °C do -15 °C).

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

#### Brineura otopina za infuziju i otopina za ispiranje

Bočica (staklo tip I) s čepom (butilna guma), *flip-off* kapicom (polipropilen) i aluminijskim prstenom. Brineura ima zelenu *flip-off* kapicu, a otopina za ispiranje žutu *flip-off* kapicu.

Pakiranje:

Jedno pakiranje sadrži dvije bočice, svaka sadrži 150 mg cerliponaze alfa u 5 ml otopine za infuziju i jednu bočicu koja sadrži 5 ml otopine za ispiranje.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Brineura se mora primjenjivati s infuzijskim komponentama za koje se pokazalo da su kemijski i fizikalno kompatibilne s primjenom lijeka Brineura i otopine za ispiranje. Za primjenu lijeka Brineura potrebno je upotrijebiti pomagala za intracerebroventrikularni pristup i u nastavku navedene komponente za jednokratnu primjenu ili njihove ekvivalente, oboje s oznakom CE.

Brineura je kompatibilna s pomagalima za intracerebroventrikularni pristup izrađenima od silikonske kupole s bazom od nehrđajućeg čelika ili polipropilena koja je spojena na silikonski kateter.

Brineura je kompatibilna s komponentama za infuziju za jednokratnu primjenu izrađenim od polivinilklorida (PVC), PVC-a (bez DEHP-a), polietilena, polietersulfona (PES), polipropilena (PP) i politetrafluoroetilena (PTFE).

#### Priprema za primjenu lijeka Brineura i otopine za ispiranje

Za pravilnu primjenu lijeka Brineura i otopine za ispiranje potrebne su sljedeće komponente (nisu priložene) (vidjeti Sliku 1 u dijelu 4.2). Sve infuzijske komponente moraju biti sterilne. Brineura i otopina za ispiranje dostavljaju se i čuvaju zamrznute (vidjeti dio 6.4).

- Pumpa sa štrcaljkom koju se može programirati na odgovarajući raspon protoka infuzije, točnu brzinu protoka i signale upozorenja u slučaju nepravilnog protoka ili začepjenosti. Pumpa se mora moći programirati tako da isporučuje lijek konstantnom brzinom od 2,5 ml/h.
- Dvije štrcaljke za jednokratnu uporabu kompatibilne s opremom pumpe. Preporučuju se štrcaljke volumena od 10 do 20 ml.
- Dvije hipodermalne igle za štrcaljke za jednokratnu uporabu (21 G, 25,4 mm).
- Jedan komplet za infuziju za jednokratnu uporabu. Ako je potrebno, može se dodati produžetak infuzijske linije. Preporučuje se duljina od 150 cm do 206 cm (ne dulje od 400 cm) i unutrašnji promjer od 0,1 cm.
- Potreban je ugrađeni filter pora veličine 0,2 µm, koji može biti i sastavni dio kompleta za infuziju. Ugrađeni filter treba biti postavljen koliko god je praktično moguće bliže ulaznoj igli.
- Ulazna igla (*non-coring*) promjera 22 G ili manje, po mogućnosti duljine 16 mm. Za preporuke o ulaznoj igli pogledati preporuke proizvođača pomagala za intracerebroventrikularni pristup.
- Jedna prazna sterilna štrcaljka za jednokratnu uporabu (za uzimanje CSF-a kako bi se provjerila prohodnost sustava).

#### Odmrznite lijek Brineura i otopinu za ispiranje

Bočice lijeka Brineura i otopine za ispiranje odmrzavajte na sobnoj temperature otprilike 60 minuta. Bočice ne odmrzavajte ili ne zagrijavajte na neki drugi način. Ne tresite bočice. Tijekom odmrzavanja doći će do kondenzacije. Preporučuje se odmrzavanje izvan kartonske kutije.

Brineura i otopina za ispiranje moraju se potpuno odmrznuti i odmah upotrijebiti (vidjeti dio 6.3).

Nemojte ponovno zamrzavati bočice ili štrcaljke koje sadrže lijek Brineura ili otopinu za ispiranje.

#### Pregledajte bočice odmrznutog lijeka Brineura i otopine za ispiranje

Bočice pregledajte kako biste provjerili jesu li potpuno odmrznute. Otopina lijeka Brineura mora biti bistra do lagano opalescentna te bezbojna do blijedožute boje. Bočice s lijekom Brineura mogu katkad sadržavati tanka prozirna vlakna ili neprozirne čestice. Te prirodno nastale čestice su cerliponaza alfa. Te se čestice uklanjaju ugrađenim filtrom veličine pora 0,2 µm, a što nema opažen učinak na čistoću ili jačinu lijeka Brineura.

Otopina za ispiranje može sadržavati čestice koje se otope kada je bočica potpuno odmrznuta. Otopina za ispiranje mora biti bistra i bezbojna.

Nemojte upotrijebiti otopine ako su promijenile boju ili ako su u njima prisutne druge strane čestice.

### Izvucite lijek Brineura iz bočice

Jednu neupotrijebljenu sterilnu štrcaljku označite s „Brineura“ i pričvrstite na nju iglu za štrcaljku. Uklonite zelenu *flip-off* kapicu s obje bočice lijeka Brineura. Pridržavajući se aseptične tehnike uvucite volumen lijeka Brineura potreban za dozu (vidjeti tablicu 1 u dijelu 4.2) u sterilnu štrcaljku označenu s „Brineura“. Nemojte razrjeđivati lijek Brineura. Ne miješajte lijek Brineura ni s jednim drugim lijekom. Iglu i prazne bočice bacite sukladno nacionalnim propisima.

### Izvucite otopinu za ispiranje

Odredite volumen otopine za ispiranje potreban kako bi se osiguralo da će cijela količina lijeka Brineura dospjeti u moždane komore. Volumen za ispiranje izračunajte zbrajanjem volumena koji je potreban da se ispune sve infuzijske komponente, uključujući pomagalo za intracerebroventrikularni pristup.

Obilježite jednu neupotrijebljenu sterilnu štrcaljku oznakom „otopina za ispiranje“ i na nju pričvrstite iglu za štrcaljku. Uklonite žutu *flip-off* kapicu s bočice otopine za ispiranje. Primjenom aseptične tehnike uvucite iz bočice odgovarajući volumen otopine za ispiranje u novu sterilnu štrcaljku s oznakom „otopina za ispiranje“. Iglu i bočicu s preostalom otopinom bacite sukladno nacionalnim propisima.

### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1192/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 30. svibnja 2017.  
Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.



**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

## **A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

BioMarin Pharmaceutical Inc.  
Galli Drive Facility  
46 Galli Drive, Novato  
94949  
Sjedinjene Američke Države

BioMarin International Limited  
Shanbally  
Ringaskiddy  
Cork  
Co. Cork  
Irska

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

BioMarin International Limited  
Shanbally  
Ringaskiddy  
Cork  
Co. Cork  
Irska

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Brineura u državama članicama, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se s nadležnim tijelom pojedine države članice usuglasiti o sadržaju i formatu edukacijskih materijala, uključujući oblik komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj će lijek Brineura biti stavljen u promet, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će rukovati/primjenjivati lijek dobiju edukacijski program (tj. vodič za doziranje i primjenu), radi sprječavanja i/ili minimizacije važnog rizika koji predstavljaju problemi povezani s pomagalom (infekcija/začepljenost/pomicanje). Edukacijski materijal sadržavat će sljedeće informacije:

- kako čuvati lijek Brineura;
- komplikacije povezane s pomagalom (tj. infekcije, propuštanje pomagala i/ili greška; cjelovitost pomagala treba potvrditi neurokirurg);
- kako pripremiti lijek Brineura i otopinu za ispiranje;
- detaljni opis, korak po korak, intracerebroventrikularne infuzije lijeka Brineura i primjene otopine za ispiranje (nakon završene infuzije lijeka Brineura);
- kako nadzirati bolesnika koji prima lijek Brineura.

#### **E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): ispitivanje 190-504. Kako bi se procijenila dugoročna sigurnost primjene cerliponaze alfa, uključujući pojavu ozbiljnih reakcija preosjetljivosti i anafilaktičnih reakcija, nositelj odobrenja mora dostaviti rezultate ispitivanja temeljenog na odgovarajućem izvoru podataka iz registra bolesnika s neuronalnom ceroidnom lipofuscinozom tip 2 (CLN2).	Godišnja izvješća treba dostaviti kao dio godišnje ponovne procjene
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): ispitivanje 190-203. Kako bi se bolje procijenila djelotvornost liječenja kao odgoda napredovanja bolesti CLN2 na kliničkoj ljestvici motoričkih i jezičnih funkcija te bolje procijenila sigurnost i podnošljivost cerliponaze alfa, nositelj odobrenja će dostaviti rezultate ispitivanja 190-203 uključujući najmanje 5 bolesnika mlađih od 2 godine.	Veljača 2023

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Brineura 150 mg otopina za infuziju  
cerliponaza alfa

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna bočica lijeka Brineura sadrži 150 mg cerliponaze alfa u 5 ml otopine (30 mg/ml)

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari lijeka Brineura i otopine za ispiranje:  
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat;  
natrijev dihidrogenfosfat hidrat;  
natrijev klorid;  
kalijev klorid;  
magnezijev klorid heksahidrat;  
kalcijev klorid dihidrat;  
voda za injekcije.

Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za infuziju

150 mg/5 ml

Dvije bočice od 5 ml lijeka Brineura otopine za infuziju

Jedna bočica od 5 ml otopine za ispiranje

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Samo za jednokratnu uporabu.

Odmrznuti na sobnoj temperaturi i upotrijebiti odmah.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intracerebroventrikularna primjena

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Otvorene bočice ili lijek u štrcaljkama treba upotrijebiti odmah. Vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije uporabe odgovornost su korisnika.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u zamrzivaču u uspravnom položaju (-25 °C do -15 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetla.

Prevoziti i dostavljati zamrznuto (od -85 °C do -15 °C).

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irska

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1192/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA** (Brineura otopina za infuziju)

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Brineura 150 mg otopina za infuziju  
cerliponaza alfa  
Intracerebroventrikularna primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

150 mg/5 ml

**6. DRUGO**

Odmrznuti prije primjene.  
Lijek Brineura primijeniti prije otopine za ispiranje.

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**BOČICA** (otopina za ispiranje)

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Otopina za ispiranje za lijek Brineura  
Intracerebroventrikularna primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 ml

**6. DRUGO**

Odmrznuti prije primjene.  
Otopinu za ispiranje primijeniti nakon lijeka Brineura.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Brineura 150 mg otopina za infuziju cerliponaza alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Brineura i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primati lijek Brineura
3. Kako primjenjivati lijek Brineura
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Brineura
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Brineura i za što se koristi**

Brineura sadrži djelatnu tvar cerliponazu alfa, koja pripada skupini lijekova poznatih kao enzimska nadomjesna terapija. Upotrebljava se za liječenje bolesnika s neuronalnom ceroidnom lipofuscinozom tip 2 (CLN2), bolešću poznatom i kao nedostatak tripeptidil-peptidaze 1 (TPP1).

Osobe s bolešću CLN2 nemaju enzim pod nazivom TPP1 ili ga imaju u premaloj količini, a to uzrokuje taloženje tvari poznatih kao lizosomski materijali za nakupljanje. U osoba s bolešću CLN2, do takvog nakupljanja dolazi u određenim dijelovima tijela, uglavnom u mozgu.

#### **Kako Brineura djeluje**

Ovaj lijek nadomješta enzim koji nedostaje, TPP1, što smanjuje taloženje lizosomskih materijala za nakupljanje. Ovaj lijek djeluje tako da usporava napredovanje bolesti.

#### **2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primati lijek Brineura**

##### **Ne smijete primiti lijek Brineura**

- Ako ste Vi ili Vaše dijete imali po život opasne alergijske reakcije na cerliponazu alfa ili bilo koji drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.), a reakcije se nastavljaju javljati kada ponovno primite cerliponazu alfa.
- Ako Vi ili Vaše dijete imate usađeno pomagalo za odvođenje viška tekućine iz mozga.
- Ako Vi ili Vaše dijete sada imate znakove infekcije povezane s pomagalom ili pomagalo ima grešku. Liječnik može odlučiti nastaviti liječenje kada infekcija ili problemi vezani uz pomagalo prođu.

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego što Vi ili Vaše dijete primite lijek.

- Tijekom liječenja lijekom Brineura, Vama ili Vašem djetetu mogu se javiti problemi s usađenim pomagalom (vidjeti dio 4 „Moguće nuspojave“), uključujući infekciju ili grešku pomagala. Znakovi da biste Vi ili Vaše dijete mogli imati infekciju uključuju: vrućicu, glavobolju, ukočenost u vratu, osjetljivost na svjetlost, mučninu, povraćanje i promjenu mentalnog stanja. Znakovi problema s pomagalom uključuju: oticanje, crvenilo vlasišta, propuštanje tekućine iz pomagala i ispuščenja na vlasištu. Liječenje može biti prekinuto ako pomagalo treba zamijeniti ili dok se ne izliječi infekcija. Unutar 4 godine primjene može biti potrebno zamijeniti pomagalo za pristup, a to će utvrditi Vaš liječnik. Obratite se liječniku ako imate pitanja o pomagalu koje Vam je usađeno.
- Uz ovaj lijek moguće su po život opasne alergijske reakcije (anafilaktične reakcije). Liječnik će kod Vas ili Vašega djeteta pratiti simptome po život opasnih alergijskih reakcija, kao što su koprivnjača, svrbež ili naleti crvenila, otečene usne, jezik i/ili grlo, zimica, ubrzan srčani ritam, nedostatak zraka, promuklost, plava boja na vrhovima prstiju ruku ili oko usana, nizak tonus mišića, nesvjestica, proljev ili nemogućnost zadržavanja mokraće (inkontinencija). Odmah potražite liječničku pomoć ako se pojave ti simptomi.
- Liječnik će Vama ili Vašem djetetu provjeriti brzinu srčanih otkucaja, krvni tlak, brzinu disanja i tjelesnu temperaturu prije, tijekom i poslije liječenja. Ako je potrebno, liječnik može odlučiti o dodatnom praćenju.
- Liječnik će provjeravati odstupanja od normalne električne aktivnosti srca (EKG) svakih 6 mjeseci. Ako ste Vi ili Vaše dijete prije imali srčanih tegoba, liječnik ili medicinska sestra pratit će aktivnost srca tijekom svake infuzije.
- Liječnik može poslati uzorke tekućine iz mozga (cerebrospinalni likvor) na provjeru, kako bi se ustanovilo postoje li znakovi infekcije.
- Ovaj lijek nije primjenjivan bolesnicima s uznapredovalom bolešću na početku liječenja ili u djece mlađe od 2 godine. Liječnik će razmotriti da li je liječenje lijekom Brineura ispravno za Vas ili Vaše dijete.

## **Drugi lijekovi i Brineura**

Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

## **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete primati ovaj lijek tijekom trudnoće osim ako nije neophodno. Nije poznato može li ovaj lijek naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Ne smijete primati ovaj lijek ako dojite. Nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko.

Nije poznato utječe li ovaj lijek na plodnost.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije poznato hoće li ovaj lijek utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Posavjetujte se s liječnikom.

## **Brineura sadrži natrij i kalij**

Ovaj lijek sadrži 17,4 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 0,87% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po bočici, tj. zanemarive količine kalija.

### 3. Kako primjenjivati lijek Brineura

Za primjenu ovog lijeka, Vama ili Vašem djetetu bit će potrebno kirurškim postupkom usaditi pomagalo koje pomaže da lijek dospije do određenog dijela mozga.

Ovaj lijek daje liječnik s iskustvom u davanju lijekova intracerebroventrikularnim putem (infuzija u tekućinu mozga) u bolnici ili klinici.

Ovaj lijek nije primjenjivan bolesnicima mlađim od 2 godine ili starijim od 8 godina (na početku kliničkog ispitivanja). Ograničeno je iskustvo s primjenom u malobrojnih bolesnika u dobi od 2 godine.

Preporučena doza ovog lijeka temelji se na Vašoj dobi ili dobi Vašega djeteta, a primjenjivat će se jednom svaki drugi tjedan:

- od rođenja do < 6 mjeseci: 100 mg
- 6 mjeseci do < 1 godine: 150 mg
- 1 godina do < 2 godine: 200 mg (prve 4 doze), 300 mg (sve ostale doze)
- $\geq 2$  godine: 300 mg.

Liječnik može Vama ili Vašem djetetu prilagoditi dozu ili vrijeme davanja lijeka ako se infuzija ne podnosi, ako se pojavi alergijska reakcija ili možda postoji porast tlaka u mozgu.

Lijek se polagano pumpa kroz usađeno pomagalo. Kada je lijek primijenjen, daje se kraća infuzija otopine kojom se Brineura ispiru iz opreme za infuziju, tako da cjelokupna doza dospije do mozga. Davanje lijeka i otopine trajat će oko 2 - 4 sata i 30 minuta, ovisno o Vašoj dozi ili dozi Vašega djeteta. Liječnik može smanjiti dozu ili usporiti brzinu infuzije, ovisno o tome kako reagirate tijekom terapije.

Prije svake terapije ovim lijekom, liječnik može Vama ili Vašem djetetu dati lijekove kao što su antipiretici koji snižavaju vrućicu ili antihistaminike za liječenje alergijskih reakcija, kako bi se smanjile nuspojave koje se mogu javiti tijekom ili ubrzo nakon terapije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako Vam se pojavi nešto od sljedećeg:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- konvulzije (napadaji)
- reakcije za vrijeme ili ubrzo nakon primanja lijeka, kao što su koprivnjača, svrbež ili naleti crvenila, otečene usne, jezik i/ili grlo, nedostatak zraka, promuklost, plava boja na vrhovima prstiju ruku ili oko usana, nizak tonus (napetost) mišića, nesvjestica i nemogućnost zadržavanja mokraće (inkontinencija).

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bakterijske infekcije povezane s pomagalom
- teška alergijska reakcija (anafilaktična reakcija).

Nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- upala mozga (meningitis) uzrokovana infekcijom povezanom s pomagalom

Ovaj lijek može prouzročiti druge nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- vrućica
- povraćanje
- osjećaj razdražljivosti
- glavobolja
- povišena ili snižena razina proteina u tekućini mozga uočena laboratorijskim praćenjem
- poremećeni rezultati električne aktivnosti srca (EKG)
- povećan broj stanica u tekućini moždine (spinalni likvor) uočenih laboratorijskim praćenjem
- infekcija nosa ili grla (prehlada)
- teškoće s iglom (igla za infuziju ispadne iz usađenog pomagala).

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- usporeni srčani otkucaji
- pomagalo ne funkcionira ispravno zbog začepljenosti zapažene tijekom pripreme infuzije
- bol
- osip
- koprivnjača
- spuštена glava (tako da brada pada prema prsnom košu)
- bol u trbuhu
- propuštanje pomagala
- mjehurići u ustima ili na jeziku
- oticanje ili crvenilo očnih kapaka i bjeloočnice (konjunktivitis)
- osjećaj nervoze
- poremećaj želuca ili crijeva.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- pomagalo je pomaknuto te ne funkcionira na ispravan način kod pripreme za infuziju

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Brineura**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u uspravnom položaju u zamrzivaču (od -25 °C do -15 °C). Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Prevoziti i dostavljati zamrznuto (od -85 °C do -15 °C).

Otopljeni lijek Brineura i otopina za ispiranje trebaju se odmah upotrijebiti. Ovaj lijek se smije izvući samo iz neotvorenih bočica neposredno prije uporabe. Ako se ne mogu upotrijebiti odmah, neotvorene bočice lijeka Brineura ili otopine za ispiranje trebaju se čuvati u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C te iskoristiti u roku od 24 sata.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni u primjeni dokazana je u trajanju do 12 sati na sobnoj temperaturi (19 °C - 25 °C). S mikrobiološkog stajališta, otvorene bočice ili lijek u štrcaljkama treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije uporabe odgovornost su korisnika.

Za čuvanje lijeka Brineura odgovoran je Vaš liječnik ili ljekarnik. Oni su odgovorni i za pravilno zbrinjavanje neupotrijebljenog lijeka Brineura.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Brineura sadrži**

- Djelatna tvar je cerliponaza alfa. Jedna bočica lijeka Brineura sadrži 150 mg cerliponaze alfa u 5 ml otopine. Jedan ml otopine za infuziju sadrži 30 mg cerliponaze alfa.
- Drugi sastojci lijeka Brineura otopine za infuziju i otopine za ispiranje: natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev klorid, kalijev klorid, magnezijev klorid heksahidrat, kalcijev klorid dihidrat i voda za injekcije (pogledajte dio 2 „Brineura sadrži natrij i kalij“).

### **Kako Brineura izgleda i sadržaj pakiranja**

Brineura i otopina za ispiranje otopine su za infuziju. Brineura otopina za infuziju je bistra do lagano opalescentna te bezbojna do blijedožute boje i može katkad sadržavati tanka prozirna vlakna ili neprozirne čestice. Otopina za ispiranje je bistra i bezbojna.

Veličina pakiranja: jedno pakiranje sadrži dvije bočice lijeka Brineura otopine za infuziju i jednu bočicu otopine za ispiranje, svaka sadrži 5 ml otopine.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Irska

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.



**PRILOG IV.**  
**RAZLOZI ZA DODATNU OBNOVU**

## **Razlozi za dodatnu obnovu**

Na temelju podataka koji su postali dostupni nakon davanja početnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka Brineura i dalje pozitivan, ali smatra da je potrebna dodatna obnova iz sljedećih razloga:

U okviru početnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, kao posebna obveza (engl. *specific obligation*, SOB) određeno je ispitivanje djelotvornosti nakon odobrenja (Ispitivanje 190-203). U trenutku podnošenja konačnog Izvješća o kliničkom ispitivanju potrebna je dubinska procjena cjelokupnih podataka, posebno dubinska procjena podataka o djelotvornosti i sigurnosti za bolesnike u dobi < 2 godine. To će uključivati prikladnost trenutnih preporuka za doziranje s obzirom na djelotvornost i sigurnost u mlade djece (ispod 3 godine), uzimajući u obzir dostupne farmakokinetičke podatke.

Potrebna je dodatna obnova odobrenja za stavljanje lijeka u promet zbog neispunjenih posebnih obveza (SOB), tj. nedovršenog ispitivanja djelotvornosti nakon odobrenja lijeka, Ispitivanja 190-203.