

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brineura 150 mg oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg cerliponáz-alfát* tartalmaz 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

30 mg cerliponáz-alfát tartalmaz az infúzióhoz való oldat minden millilitere.

*A hatóanyagot emlős kínaihörcsög-petefészeksejtekből állítják elő.

Ismert hatású segédanyag:

17,4 mg nátriumot tartalmaz 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Átlátszó–enyhén opálos és színtelen–halványsárga oldat, amelyben időnként vékony, áttetsző szálak vagy átlátszatlan szemcsék lehetnek.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Brineura a 2-es típusú neuronális ceroid lipofuscinosis (CLN2) nevű betegség, más néven tripeptidil-peptidáz-1-hiány (TPP1-hiány) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Brineura-t csak képzett, intracerebro-ventricularis alkalmazásban jártas egészségügyi szakember adhatja be, egészségügyi környezetben.

Adagolás

A javasolt adag intracerebro-ventricularis infúzióban minden második héten alkalmazott 300 mg cerliponáz-alfa.

Alacsonyabb adag javasolt 2 évesnél fiatalabb betegeknél, lásd a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó részt.

Javasolt a betegek antihistaminnal és esetleg antipyreticummal történő premedicációja, 30-60 perccel az infúzió kezdete előtt.

A hosszú távú kezelés folytatását rendszeres klinikai kiértékeléstől kell függővé tenni, amely során azt kell vizsgálni, hogy az előnyök az egyes betegeknek meghaladják-e a lehetséges kockázatokat.

Az adag beállítása

Meg kell fontolni az adag módosítását azoknál a betegeknek, akik esetleg nem tolerálják az infúziót. Az adag 50%-kal csökkenthető, és/vagy az infúzió sebessége csökkenthető.

Ha az infúziót túlérzékenységi reakció miatt megszakítják, akkor körülbelül feleakkora sebességgel kell újra elindítani, mint amit kezdetben, a túlérzékenységi reakció jelentkezésekor alkalmaztak.

Az infúziót meg kell szakítani és/vagy le kell lassítani az olyan betegeknek, akiknél a kezelést végző orvos megítélése szerint az infúzió közben fokozódhatott az intracranialis nyomás, amire például a következő tünetek utalnak: fejfájás, hányinger, hányás, csökkent tudatállapot. Ezek az óvintézkedések különösen 3 évesnél fiatalabb betegeknek fontosak.

Gyermekek és serdülők

A Brineura biztonságosságát és hatásosságát 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 2 éves gyermekekre vonatkozóan, és nem állnak rendelkezésre klinikai adatok 2 évesnél fiatalabb gyermekekkel kapcsolatban (lásd 5.1 pont). A 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetén javasolt adagolást az agytömeg alapján állapították meg.

A klinikai vizsgálatokban 2–8 éves gyermekeknek indítottak Brineura-val végzett kezelést. Csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 8 évesnél idősebb gyermekekre vonatkozóan. A kezelésnek az orvos által az adott betegnek felmért előnyökön és kockázatokon kell alapulnia.

A betegek számára kiválasztott adag a kezelés időpontjában érvényes életkoron alapul, és az adagot ennek megfelelően kell módosítani (lásd az 1. táblázatot). Az ajánlott adag 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetében a folyamatban lévő, 190-203-as számú klinikai vizsgálatban alkalmazott adagolásnak felel meg (lásd 5.1 pont).

1. táblázat. A Brineura adagja és térfogata

Korcsoport	A minden második héten beadott teljes adag (mg)	A Brineura oldat térfogata (ml)
a születéstől < 6 hónapos életkorig	100	3,3
6 hónapos életkortól < 1 éves életkorig	150	5
1 éves életkortól < 2 éves életkorig	200 (első 4 adag) 300 (további adagok)	6,7 (első 4 adag) 10 (további adagok)
2 éves és idősebb életkorban	300	10

Az alkalmazás módja

Intracerebro-ventricularis alkalmazás.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy beadása előtt

Az előkészítés és a beadás során szigorúan aseptikus technikát kell alkalmazni.

A Brineura és a beöblítő oldat kizárólag intracerebro-ventricularis úton adható be. A Brineura és a beöblítő oldat minden injekciós üvege kizárólag egyszer használatos.

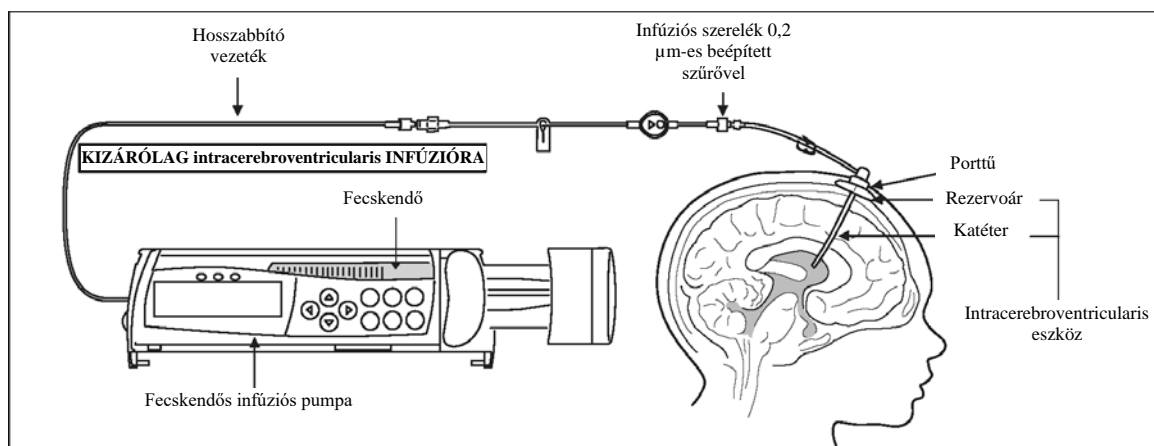
A Brineura a cerebrospinalis folyadékba infúzióval, műtétilag beültetett rezervoáron és katéteren (intracerebro-ventricularis eszközön) keresztül kerül beadásra. Az intracerebro-ventricularis eszközt az első infúzió előtt kell beültetni. A beültetett intracerebro-ventricularis eszköznek alkalmasnak kell lennie az agykamrák elérésére terápiás gyógyszerbeadás céljából.

A Brineura infúziót követően kiszámított mennyiségű beöblítő oldattal át kell öblíteni az infúziós szerelékét, beleértve az intracerebro-ventricularis eszközt is, hogy a készítmény teljes mértékben beadásra kerüljön, és hogy az intracerebro-ventricularis eszköz átjárható maradjon (lásd 6.6 pont). A Brineura-t és a beöblítő oldatot tartalmazó injekciós üvegeket beadás előtt ki kell olvasztani. A készítmény és a beöblítő oldat infúziós sebessége 2,5 ml/óra. A beadott adagtól és mennyiségtől függően a teljes infúziós idő, beleértve a készítmény és a kötelező beöblítő oldat beadását is, körülbelül 2-4,5 óra.

A Brineura intracerebro-ventricularis infúziója

A Brineura-t a beöblítő oldat **előtt** kell beadni.

1. Rögzítsen az infúziós szerelékre „Kizárólag intracerebro-ventricularis infúzióra” feliratú címkét.
2. Csatlakoztassa a Brineura-t tartalmazó fecskendőt a hosszabbító vezetékre, ha használ ilyet, ellenkező esetben pedig csatlakoztassa a fecskendőt az infúziós szerelékre. Az infúziós szereléknek 0,2 µm-es, beépített szűrővel kell rendelkeznie. Lásd az 1. ábrát.
3. Töltse fel az infúziós szerelékét Brineura-val.
4. Vizsgálja meg a fejbőrt, hogy nem szivárog-e vagy nem hibásodott-e meg az intracerebro-ventricularis eszköz. Ne adja be a Brineura-t, ha az intracerebro-ventricularis eszköz akut szivárgására, meghibásodására vagy az eszközzel összefüggő fertőzésre utaló panaszok és tünetek észlelhetők (lásd 4.3 és 4.4 pont).
5. Az intézeti protokollnak megfelelő aseptikus technikával készítse elő a fejbőrt az intracerebro-ventricularis infúzióhoz.
6. Szűrje a porttűt az intracerebro-ventricularis eszközbe.
7. Csatlakoztasson külön üres, steril (legfeljebb 3 ml-es) fecskendőt a porttűre. Szívjon vissza 0,5-1 ml liquort, hogy ellenőrizze az intracerebro-ventricularis eszköz átjárhatóságát.
 - **Ne fecskendezzen vissza liquort az intracerebro-ventricularis eszközbe.** A liquormintákat rutinszerűen el kell küldeni fertőzés-monitorozásra (lásd 4.4 pont).
8. Csatlakoztassa az infúziós szerelékét a porttűre (lásd az 1. ábrát).
 - Az intézeti protokoll szerint rögzítse a szerelék összetevőit.
9. Tegye a Brineura-t tartalmazó fecskendőt az infúziós pumpába, és állítsa be az infúziós pumpát 2,5 ml/órás infúziós sebességre.
 - Úgy állítsa be az infúziós pumpán a nyomás-, a sebesség- és a térfogat-határértékeket, hogy a készülék a legérzékenyebben reagáljon hangriasztással. A részleteket lásd a fecskendős infúziós pumpa kezelői kézikönyvében.
 - **Tilos az oldatot bolusként vagy manuálisan beadni.**
10. A Brineura infúzióját 2,5 ml/órás sebességgel kell elindítani.
11. Az infúzió közben időről időre ellenőrizze az infúziós rendszert, hogy nem észlelhetők-e szivárgás, illetve sikertelen beadás jelei.
12. Az infúzió végeztével győződjön meg arról, hogy a fecskendős infúziós pumpában lévő „Brineura” fecskendő üres. Szerelje ki az üres fecskendőt, vegye ki az infúziós pumpából, és válassza le a szerelékről. A helyi előírásoknak megfelelően dobja el az üres fecskendőt.



1. ábra. Az infúziós rendszer összeállítása

A beöblítő oldat intracerebro-ventricularis infúziója

A mellékelt beöblítő oldatot a Brineura infúzió befejezése **után** kell beadni.

1. Csatlakoztassa a kiszámított mennyiségű beöblítő oldatot tartalmazó fecskendőt az infúziós szerelékre (lásd 6.6 pont).
2. Tegye a beöblítő oldatot tartalmazó fecskendőt a fecskendős infúziós pumpába, és állítsa be az infúziós pumpát 2,5 ml/órás infúziós sebességre.
 - Úgy állítsa be az infúziós pumpán a nyomás-, a sebesség- és a térfogat-határértékeket, hogy a készülék a legérzékenyebben reagáljon hangriasztással. A részleteket lásd a fecskendős infúziós pumpa kezelői kézikönyvében.
 - **Tilos az oldatot bolusként vagy manuálisan beadni.**
3. A beöblítő oldat infúzióját 2,5 ml/órás sebességgel kell elindítani.
4. Az infúzió közben időről időre ellenőrizze az infúziós szereléket, hogy nem észlelhetők-e szivárgás, illetve sikertelen beadás jelei.
5. Az infúzió végeztével győződjön meg arról, hogy a fecskendős infúziós pumpában lévő, „beöblítő oldat” feliratú fecskendő üres. Szerelje ki az üres fecskendőt, vegye ki az infúziós pumpából, és váltsa le az infúziós szerelékről.
6. Húzza ki a porttűt. Alkalmazzon enyhe nyomást az infúziós helyen, és kösse be az intézeti protokollnak megfelelően.
7. A helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítsa az infúziós összetevőket, a tűket, a fel nem használt oldatokat, valamint az egyéb hulladékokat.

A Brineura és a beöblítő oldat beadásra való előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni életveszélyes anafilaxiás reakció, amennyiben az ismételt adás (*re-challenge*) sikertelen (lásd 4.4 pont).

A CLN2-ben szenvedő betegnek ventriculoperitonealis shuntje van.

Tilos a Brineura beadása, amíg az intracerebro-ventricularis eszköz akut szivárgásának, eszközmeghibásodásának, illetve eszközzel kapcsolatos fertőzésnek a jelei észlelhetők (lásd 4.2 és 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Eszközzel kapcsolatos szövődmények

A Brineura-t a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében aseptikus technikával kell beadni. Brineura-val kezelt betegeknél az intracerebro-ventricularis eszközzel kapcsolatos fertőzéses eseményeket, köztük szubklinikus fertőzéseket és meningitist figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A meningitis a következő tünetekkel jelentkezhet: láz, fejfájás, tarkókörtöttség, fényérzékenység, hányinger, hányás és megváltozott tudatállapot. A liquormintákat az eszköz szubklinikus befertőzésének észlelése érdekében rutinszerűen vizsgálatra kell küldeni. A klinikai vizsgálatok során antibioticumot alkalmaztak, az intracerebro-ventricularis eszközt kicserélték, és a Brineura-val végzett kezelést folytatták.

Az egészségügyi szakembereknek minden infúzió előtt ellenőrizniük kell a fejbőr integritását, hogy meggyőződjenek arról, hogy az intracerebro-ventricularis eszközzel minden rendben van. Az eszköz szivárgására vagy meghibásodására utaló gyakori tünetek: duzzanat, a fejbőr erythemája, folyadék-extravasatio, illetve a fejbőr kidudorodása az intracerebro-ventricularis eszköz körül vagy felette. Ezek a tünetek azonban az intracerebro-ventricularis eszközzel kapcsolatos fertőzéses események kapcsán is jelentkezhetnek.

A Brineura infúzió elkezdése előtt meg kell tekinteni az infúziós helyet, és ellenőrizni kell az eszköz átjárhatóságát, hogy észleljék az intracerebro-ventricularis eszköz esetleges szivárgását, illetve meghibásodását (lásd 4.2 és 4.3 pont). Mivel az intracerebro-ventricularis eszközzel kapcsolatos fertőzések okozta panaszok és tünetek nem mindig egyértelműek, a szubklinikus befertőzések észlelése érdekében rutinszerűen liquormintákat kell vizsgálatra küldeni. Az eszköz integritásáról való meggyőződés érdekében szükség lehet idegsebésszel folytatott konzultációra. Az eszköz meghibásodása esetén a Brineura-val végzett kezelést meg kell szakítani, és a későbbi infúziók előtt szükség lehet az eszköz kicserélésére.

Az intracerebro-ventricularis eszköz rezervoár anyaga a hosszú távú használat nyomán roncsolódik, ahogy azt tesztkamrás vizsgálatok előzetes eredményei kimutatták, és ahogy a nagyjából 4 éves használattal járó klinikai vizsgálatok során megfigyelték. Két klinikai eset során az infúzió beadásakor az intracerebro-ventricularis eszközök nem mutatták meghibásodás jeleit, az eszközök eltávolítása után azok anyagának roncsolódása egyértelműen látszott, a roncsolódás mértéke pedig összhangban volt a tesztkamrás vizsgálatok intracerebro-ventricularis eszközökkel kapcsolatos eredményeivel. Az eszközöket kicserélték, és a betegek Brineura-val való kezelése tovább folytatódott. A Brineura rendszeres beadása esetén az eszközt a kezelés megkezdését követően 4 éven belül ajánlott cserélni, de mindig gondoskodni kell arról, hogy az intracerebro-ventricularis eszközt az adott orvostechikai eszköz gyártójának utasításai szerint használják.

Az intracerebro-ventricularis eszközzel kapcsolatos szövődmények esetén további utasításokért olvassa el a gyártótól kapott dokumentumokat.

Óvatosan kell eljárni az intracerebro-ventricularis gyógyszerbeadásból származó szövődményekre hajlamos betegeknél, beleértve az obstructiv hydrocephalusszal bíró betegeket is.

Klinikai és laboratóriumi monitorozás

Az élettani paramétereket egészségügyi ellátási körülmények között kell monitorozni az infúzió elkezdése előtt, időről időre az infúzió közben, valamint az infúzió után. Az infúzió befejezése után a beteg állapotát klinikailag értékelni kell, és klinikailag javallott esetben, különösen 3 évesnél fiatalabb betegeknél, hosszabb ideig tartó megfigyelésre lehet szükség.

Azoknál a betegeknél, akiknek anamnézisében bradycardia, vezetési zavar vagy strukturális szívbetegség szerepel, elektrokardiográfiás (EKG) monitorozást kell végezni az infúzió közben, mivel egyes CLN2-ben szenvedő betegeknél vezetési zavar vagy szívbetegség alakulhat ki. A cardialisan egészséges betegeknél 6 havonta rendszeres, 12 elvezetéses EKG-vizsgálatot kell végezni.

A liquormintákat az eszköz szubklinikus befertőzésének észlelése érdekében rutinszerűen vizsgálatra kell küldeni (lásd 4.2 pont).Anaphylaxiás reakció

A Brineura alkalmazásával kapcsolatban anaphylaxiás reakciókról számoltak be. A Brineura alkalmazásakor elővigyázatosságból azonnal elérhetőnek kell lennie megfelelő orvosi ellátásnak. Anaphylaxiás reakciók jelentkezése esetén az infúzió alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és meg kell kezdeni a megfelelő orvosi ellátást. Az infúzió beadása után a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani. Anaphylaxia jelentkezése után óvatosan kell eljárni az ismételt alkalmazáskor.

Nátrium- és káliumtartalom

Ez a készítmény 17,4 mg nátriumot tartalmaz Brineura oldatos, illetve beöblítő oldatos injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,87%-ának felnőtteknél.

Ez a készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatokban nem vett részt olyan beteg, akinél a kezelés elkezdésekor a betegség előrehaladott progressziója állt volna fenn, és 2 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az előrehaladott CLN2-s betegeknél, valamint az újszülötteknél csökkent lehet a vér-agy gát integritása. Nem ismert, hogy milyen hatásai vannak a potenciálisan nagyobb gyógyszer-expozíciónak a periférián.**4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A cerliponáz-alfa rekombináns humán fehérje, amelynek szisztémás expozíciója az intracerebro-ventricularis alkalmazás miatt korlátozott, és ezért a cerliponáz-alfa és a citokróm P450 enzimek által metabolizált gyógyszerek közötti interakciók nem valószínűek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A cerliponáz-alfa terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A cerliponáz-alfával nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket. Nem ismert, hogy a cerliponáz-alfa okozhat-e magzatkárosodást, ha terhes nőnél alkalmazzák, illetve hogy befolyásolhatja-e a reprodukciós kapacitást. Terhes nőnél a Brineura csak egyértelműen szükséges esetben alkalmazható.

Szoptatás

A cerliponáz-alfa metabolitjainak humán anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Brineura alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nem végeztek termékenységi vizsgálatokat a cerliponáz-alfával állatokban, illetve embereknél.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A cerliponáz-alfa gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatásaival kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ebben a részben ismertetett mellékhatásokat a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján értékelték, valamint 24 olyan, CLN2-ben szenvedő betegnél, aki legalább egy adag Brineura-t kapott a legfeljebb 141 hétig tartó klinikai vizsgálatok valamelyikében. A Brineura klinikai vizsgálataiban leggyakrabban (> 20%-ban) megfigyelt mellékhatások között láz, alacsony fehérjesszint a liquorban, EKG-rendellenességek, hányás, felső légúti fertőzések, valamint túlérzékenység szerepeltek. Mellékhatás miatt egy betegnél sem kellett abbahagyni a kezelést.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A megfigyelt mellékhatások az alábbiakban szervrendszer és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra, a MedDRA következő, egyezményes gyakoriságait alkalmazva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat. A Brineura mellett megfigyelt mellékhatások gyakorisága

MedDRA szervrendszer	MedDRA preferált kifejezés	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Felső légúti fertőzés Conjunctivitis Eszközzel kapcsolatos fertőzés ^a Meningitis	Nagyon gyakori Gyakori Gyakori Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység Anaphylaxiás reakció	Nagyon gyakori Gyakori
Pszichiátriai kórképek	Ingerlékenység	Nagyon gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Convulsiós események ^b Fejfájás Pleocytosis a liquorban A fej előreesése (<i>dropped head</i> szindróma)	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Bradycardia	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás Hasi fájdalom Hólyagképződés a szájnyálkahártyán Hólyagképződés a nyelven Gastrointestinalis rendellenesség	Nagyon gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés Urticaria	Gyakori Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz ^c Idegesség érzése Fájdalom	Nagyon gyakori Gyakori Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok	Emelkedett fehérjesszint a liquorban	Nagyon gyakori

MedDRA szervrendszer	MedDRA preferált kifejezés	Gyakoriság
eredményei	EKG-rendellenességek Csökkent fehérjesszint a liquorban	Nagyon gyakori Nagyon gyakori
Termékkel kapcsolatos problémák	Eszközprobléma: Eszközzívárgás Eszközlezáródás ^d Eszközmozdulás ^e Tűprobléma ^f	Gyakori Gyakori Nem ismert Nagyon gyakori

^a *Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis*

^b Atoniás görcsroham, clonusos convulsio, a vázizmok átmeneti tónusvesztése (*drop attack*), epilepsia, generalizált tonusos-clonusos görcsroham, myoclonusos epilepsia, parciális görcsroham, *petit mal* epilepsia, görcsroham, *cluster* görcsroham (rohamsorozat) és status epilepticus

^c A láz magában foglalja a „láz” és a „hőemelkedés” preferált kifejezést is

^d A katéter elzáródása

^e Eszközmozdulás nem következett be a klinikai vizsgálatokban

^f Az infúziós tű kimozdulása

Kiválasztott nemkívánatos reakciók leírása

Convulsiók

A convulsio a CLN2 gyakori megjelenési formája, és convulsiók jelentkezésére ebben a populációban számítani lehet. Összességében a cerliponáz-alfával kezelt vizsgálati alanyok közül 23-an (96%) tapasztaltak olyan eseményt, amely megfelelt a convulsiókra vonatkozó standardizált MedDRA lekérdésnek. A leggyakrabban jelentett convulsiós események között görcsroham, epilepsia és generalizált tonusos-clonusos görcsroham szerepelt. A cerliponáz-alfa alkalmazásával időbeli összefüggésben összesen 17%-ban jelentkeztek convulsiós események, amelyek enyhék–közepesen súlyosak, és 1-es vagy 2-es súlyossági fokozatúak voltak. Az összes convulsiós esetből összesen 6%-ot tartottak összefüggésben állónak a cerliponáz-alfával, és ezek enyhék–súlyosak voltak, 1-es és 4-es közötti CTCAE-fokozattal. A convulsiók standard anticonvulsiv kezelésre elmúltak, és nem eredményezték a Brineura-val végzett kezelés leállítását.

Túlérzékenység

Túlérzékenységi reakciókról a Brineura-val kezelt 24 beteg közül 14-nél (58%) számoltak be. Súlyos (3-as CTCAE-fokozatú) túlérzékenységi reakciók három betegnél jelentkeztek, és egyik betegnél sem hagyták abba a kezelést. A leggyakoribb megjelenési formák között láz és hányás, pleocytosis, illetve ingerlékenység szerepelt, amelyek inkonzisztensek a klasszikus immunmediált túlérzékenységgel. Ezeket a mellékhatásokat a Brineura infúziója közben, illetve az infúzió befejezését követő 24 órában figyelték meg, és a mellékhatások nem akadályozták a kezelést. A tünetek idővel, illetve antipyreticum, antihistamin és/vagy glucocorticosteroid adása után megszűntek.

Immunogenitás

A cerliponáz-alfával legfeljebb 107 hétig kezelt betegeknél gyógyszer elleni antitesteket (ADA-kat) észleltek mind a szérumban (79%-ban), mind a liquorban (21%-ban). A cerliponáz-alfa receptormediált cellularis felvételének gátlására képes gyógyszerspecifikus neutralizáló antitesteket (NAb-kat) nem észleltek a liquorban. Nem találtak összefüggést a szérumban, illetve a liquor ADA-titere és a túlérzékenység incidenciája, illetve súlyossága között. A közepesen súlyos túlérzékenységi mellékhatásokat tapasztaló betegeknél megvizsgálták a gyógyszerspecifikus IgE jelenlétét, és a vizsgálat eredménye negatív lett. Nem találtak korrelációt a magasabb ADA-titerek és a hatásossági mérések csökkenése között. A szérumban, illetve a liquorban lévő ADA-k látszólag nem voltak hatással a plazmában, illetve a liquorban megfigyelhető farmakokinetikára.

Gyermekek és serdülők

Egy folyamatban lévő vizsgálatban részt vesz két, 2 éves beteg, akiket minden második héten 300 mg Brineura-val kezelnek (lásd 5.1 pont). Mindkét beteg 8 infúziót kapott, és úgy tűnik, hogy a Brineura összességében vett biztonságossági profilja ezeknél a fiatalabb betegeknél konzisztens az idősebb gyermekeknél megfigyelt biztonságossági profillal. Jelenleg nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat a Brineura-val 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem áll rendelkezésre információ.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: a tápcsatorna és az anyagcsere egyéb gyógyszerei, enzimek, ATC kód: A16AB17.

Hatásmechanizmus

A cerliponáz-alfa a humán tripeptidil-peptidáz-1 rekombináns formája (rhTPP1). A cerliponáz-alfa proteolyticus inaktív proenzim (zimogén), amely a lysosomában aktiválódik. A cerliponáz-alfa a kationfüggetlen mannóz-6-foszfát-receptorral (CI-MPR, más néven M6P/IGF2-receptor) kerül felvételre a célsejtekbe, és elszállításra a lysosomákba. A cerliponáz-alfa glikozilációs profilja konzisztens cellularis felvételt és lysosomába kerülést eredményez az aktiválódás érdekében.

Az aktivált proteolyticus enzim (rhTPP1) tripeptideket vág le a célfehérje N-terminálisáról, és nincs ismert szubsztrátspecifitása. A TPP1 elégtelen szintje CLN2-t okoz, ami neurodegenerációt, neurológiai funkcióvesztést és gyermekkori halált eredményez.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Brineura biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt elrendezésű, dózisznöveléses klinikai vizsgálatban (190-201) és egy folyamatban lévő hosszú távú kiterjesztett vizsgálatban (190-202) vizsgálták/vizsgálják, amelyekben olyan, CLN2-ben szenvedő betegek vettek/vesznek részt, akiket egy természetes kórlefolyási adatbázisban szereplő, kezeletlen CLN2-ben szenvedő betegekkel (természetes kórlefolyású kontrollcsoport) hasonlítottak/hasonlíttak össze. Ezekben a vizsgálatokban egy betegség-specifikus klinikai értékelőskála (lásd a 3. táblázatot) motoros és nyelvi doménjének összesített pontszámát használták a betegség progressziójának értékelésére. Mindkét domén 3 (nagyjából normális) és 0 (alapvetően károsodott) közötti értéket vehet fel, és így a lehetséges legmagasabb összpontszám 6 – a pontszám csökkenései mérföldköveket jelentenek a korábban elért járás- és beszédfunkció elvesztésében.

3. táblázat. CLN2 klinikai értékelőskála

Domén	Pontszám	Értékelés
Motoros	3	Nagyjából normális járás. Nincs feltűnő ataxia, nincsenek pathológiás elesések.
	2	Független járás, vagyis a beteg segítség nélkül képes 10 lépést megtenni. Nyilvánvaló instabilitás észlelhető, és a beteg időnként eleshet.
	1	A beteg a járáshoz külső segítséget igényel, vagy csak mászni tud.
	0	A beteg már nem képes járni vagy mászni.
Nyelvi	3	Látszólag normális nyelvi funkció. Érthető és nagyjából az életkornak megfelelő. Egyelőre nem tapasztalható rosszabbodás.
	2	A nyelvi funkció felismerhetően rendellenessé vált: néhány érthető szó, a beteg képes lehet rövid mondatokat alkotni gondolatok, kérések vagy szükségletek közlésére. Ez a pontszám rosszabbodást jelez egy korábbi képességi szintről (a gyermek által elért egyéni maximumhoz képest).
	1	Alig érthető. Kevés érthető szó.
	0	Nincsenek érthető szavak vagy hangok.

Összesen 24 fő, 3 és 8 év közötti beteget kezeltek minden második héten 300 mg Brineura-val. A 190-201-es számú vizsgálatban 23 beteget kezeltek 48 hétig (1 beteget 1 hét után kizártak, mivel nem volt képes folytatni a vizsgálati eljárásokat). Az átlagos kiindulási CLN2-pontszám 3,5 pont volt (szórás [SD]: 1,20), és 1 és 6 pont között változott. Nem vizsgáltak olyan beteget, akinél a betegség előrehaladott progressziója állt volna fenn (beválasztási kritérium: a CLN2-betegség enyhe-közepesen súlyos progressziója). Mind a 23 beteg elvégezte a 190-201-es számú vizsgálatot, és a folyamatban lévő 190-202-es számú kiterjesztett vizsgálatot folytatta, amelyben minden második héten 300 mg Brineura-t alkalmaznak legfeljebb 124 héten át.

A 190-201-es és a 190-202-es számú vizsgálat eredményeit egy természetes kórlefolyású kontrollcsoporttal hasonlították össze, amelyben olyan betegek szerepeltek, aki teljesítették a 190-201-es és 190-202-es számú vizsgálat beválasztási kritériumait. A természetes kórlefolyású kontrollcsoport eredményei azt mutatják, hogy a CLN2 gyorsan progrediáló neurodegeneratív betegség, amely a motoros és a nyelvi funkció megjósolható romlásával jár – a CLN2-pontszám átlagos csökkenési sebessége 48 hetente 2 pont.

A kezelési hatást a Brineura-t kapó betegeknél a CLN2 klinikai értékelőskála használatával értékelték, és az eredményeket összevetették a természetes kórlefolyású kontrollcsoportban megfigyelt 48 hetente 2 pontos romlással. A 190-201-es számú vizsgálatban a 48 héten át Brineura-t kapó 23 betegből 20-nál (87%) nem figyelték meg a kezeletlen betegpopulációban észlelt 2 pontos csökkenést ($p = 0,0002$, binomiális próba, $p_0 = 0,50$ értéket feltételezve). A 23-ból összesen 15 betegnél (65%) nem csökkent összességében a CLN2-pontszám, a kiindulási pontszámtól függetlenül, és ebből a 15 betegből 2-nél a kezelés időtartama alatt egy ponttal nőtt a pontszám. Öt betegnél egy ponttal, 3 betegnél pedig 2 ponttal csökkent a pontszám.

A 190-201-es számú vizsgálatban a minden második héten 300 mg Brineura-val kezelt betegeknél a csökkenés átlagos sebessége 48 hetente 0,40 pont volt. A természetes kórlefolyás mellett várható csökkenési sebességgel összevetve a vizsgálati eredmények statisztikailag szignifikánsak ($p < 0,0001$) (lásd a 4. táblázatot). A megfigyelt kezelési hatást klinikailag jelentősnek tartották a kezeletlen CLN2 természetes kórlefolyásának fényében.

4. táblázat. 0–6 pontos motoros–nyelvi CLN2 klinikai értékelőskála: a csökkenés sebessége 48 hét alatt (a beválasztás szerinti [ITT] populációban)

Csökkenési sebesség (pont/48 hét) ^a	Összességében (n = 23)	p érték ^b
Átlag (szórás)	0,40 (0,809) ^c	< 0,0001
Medián	0,00	
Min., max.	-0,88, 2,02	
95%-os CI-határértékek	0,05, 0,75	

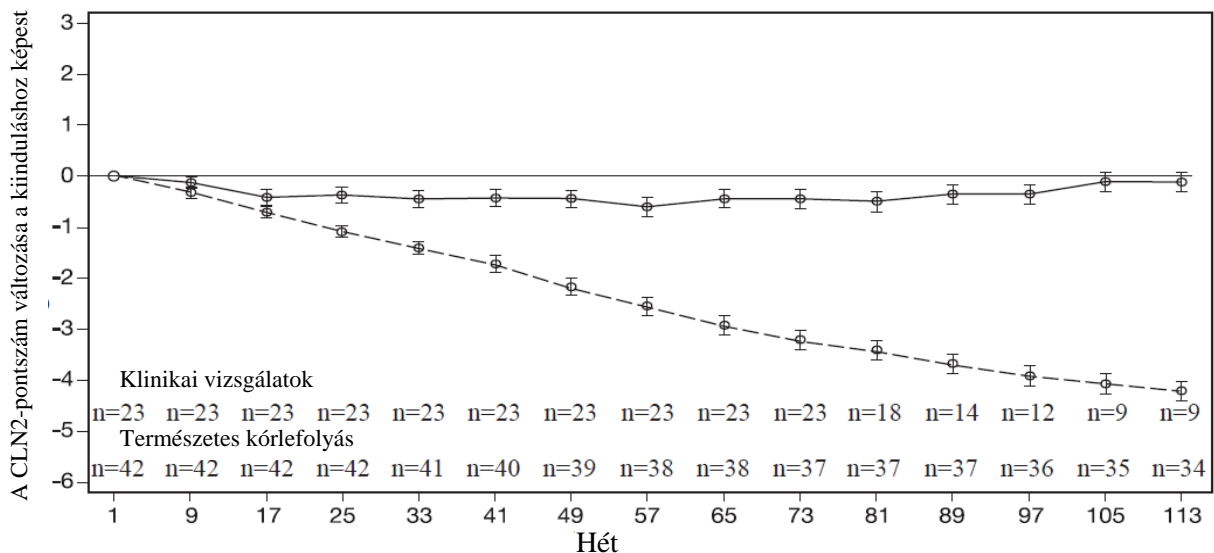
^a A csökkenési sebesség a betegnél 48 hetente: (kiindulási CLN2-pontszám – utolsó CLN2-pontszám) / (eltelt idő 48 hetes mértékegységben)

^b A p érték egymintás T próbán alapul, amely a csökkenési sebességet a 2 pontos értékkel veti össze

^c A pozitív értékek klinikai rosszabbodást jeleznek; a negatív értékek klinikai javulást jeleznek

A 190-202-es számú, folyamatban lévő vizsgálatban (a 2016. június 3-ai adatok szerint) a csökkenés sebessége a Brineura-val kezelt betegeknél a természetes kórlefolyású kontrollcsoporthoz (N = 42 beteg) képest továbbra is a kezelési hatás tartósságát mutatja (lásd a 2. ábrát).

2. ábra. A CLN2-pontszám átlagos változása a kiinduláshoz képest (a természetes kórlefolyású kontrollcsoport és a minden második héten 300 mg Brineura-val kezelt betegek összehasonlítása)



A függőleges vonalak az átlagérték standard hibáját jelképezik

Folyamatos vonal: 190-201-es és 190-202-es számú klinikai vizsgálat

Szagatott vonal: 190-901 – természetes kórlefolyású kontrollcsoport

A látási és görcsrohampontszámok a CLN2-pontszámmal (a motoros és a nyelvi doménnel) kombinálva stabilak maradnak. Az MR-vizsgálattal végzett térfogatmérések lassult csökkenést mutatnak.

Gyermekek és serdülők

Fontos, hogy gyermekeknél minél fiatalabb korban elkezdődjön a kezelés, bár 3 évesnél fiatalabb betegek nem szerepeltek a pivotális vizsgálatban.

A 190-203-as számú vizsgálat folyamatban lévő, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat, amely a betegeknél újszülöttkor és 18 éves életkor között értékeli a biztonságosságot és a hatásosságot. Az adagolás a 3 évesnél fiatalabb gyermekek agytömegében lévő különbségek elemzésén alapult. Eddig úgy tűnik, hogy a fiatalabb betegek biztonságossági eredményei konzisztensek az idősebb gyermekek

biztonságossági profiljával. Jelenleg nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat a Brineura-val 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél (lásd 4.8 rész).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Brineura vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a CLN2 vonatkozásában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Kivételes körülmények

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A cerliponáz-alfa farmakokinetikáját olyan, CLN2-ben szenvedő betegeknél értékelték, akik minden második héten egyszer 300 mg készítményt kaptak körülbelül 4,5 órás intracerebro-ventricularis infúziókban.

Az 1. napon beadott első infúziót, valamint az 5. heti és a 13. heti infúziót követően minden farmakokinetikai paraméter hasonló volt, ami azt jelzi, hogy a cerliponáz-alfa esetén nincs akkumuláció, illetve időfüggő farmakokinetika sem a liquorban, sem a plazmában, ha a készítményt minden második héten egyszer 300 mg adagban alkalmazzák. A farmakokinetikai paramétereket liquorban 17 betegnél értékelték, és azok az alábbi 5. táblázatban kerülnek összefoglalásra. A cerliponáz-alfa plazma-farmakokinetikáját 13 betegnél értékelték, és 12 óra medián T_{max} -értéket (az infúzió kezdetétől mérve), 1,39 $\mu\text{g/ml}$ átlagos C_{max} -értéket, valamint 24,1 $\mu\text{g-óra/ml}$ átlagos AUC_{0-t} -értéket figyeltek meg. A szérumban, illetve a liquorban lévő ADA-k látszólag nem voltak hatással a plazmában, illetve a liquorban megfigyelhető farmakokinetikára.

5. táblázat. Farmakokinetikai jellemzők a liquorban 300 mg cerliponáz-alfa első intracerebro-ventricularis (körülbelül 4 órán át tartó) infúzióját követően

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

* T_{max} – a kb. 4 órás infúzió kezdetétől mért időben kifejezve, medián [min., max.] formában megadva; az infúzió utáni első mintavételi időpontban következett be

Eloszlás

A cerliponáz-alfa becsült eloszlási térfogata 300 mg készítmény intracerebro-ventricularis beadását követően ($V_z = 435$ ml) meghaladja a jellemző liquortérfogatot (100 ml), ami a liquoron kívüli szövetekben történő eloszlásra utal. A C_{max} és az AUC_{0-t} érték nagy liquor-plazma aránya (körülbelül 1000, illetve 400) arra utal, hogy a beadott cerliponáz-alfa túlnyomó része a központi idegrendszeren belül marad. A cerliponáz-alfa intracerebro-ventricularis beadása várhatóan nem eredményez terápiás koncentrációkat a szemben, mivel a liquor felől korlátozott a hozzáférés az érintett retinasejtekhez, és a vér-retina gát jelenléte is megakadályozza ezt.

Elimináció

A cerliponáz-alfa fehérje, és várhatóan peptidhidrolízis útján bomlik le. Károsodott májfunkció ennek következtében várhatóan nem befolyásolja a cerliponáz-alfa farmakokinetikáját.

A cerliponáz-alfa vesén keresztüli kiválasztódása az elimináció kisebb jelentőségű útvonala.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A cerliponáz-alfával kapcsolatban korlátozott mennyiségű preklinikai biztonságossági adatot kaptak majmokkal végzett, egyetlen adagot alkalmazó toxicitási vizsgálatokban, valamint ismételt adagokat alkalmazó, klasszikus késői gyermekkori 2-es típusú neuronális ceroid lipofuscinosis tacsó kutyamodelljével végzett vizsgálatokban. Ez a modell elsősorban a cerliponáz-alfa farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságainak tanulmányozására szolgált, de célja volt a vegyület toxicitásának kiértékelése is. Ezeknek a tacsókkal végzett vizsgálatoknak az eredményei azonban nem jelezhetik előre megbízhatóan a biztonságosságot humán vonatkozásban, mivel a cerliponáz-alfa infúzióit eltérő adagolásokkal alkalmazták, amelyek nagymértékben változtak még ugyanazon vizsgálaton belül is, ugyanis nehézségek adódtak a beültetett katéterrendszerrel, és jelentős túlérzékenységi reakciók jelentkeztek. Ezenkívül ezeket a vizsgálatokat nagyon kis számú állattal végezték, főleg egyszeri adagot kapó csoportokat vizsgáltak, és nem voltak megfelelő kontrollok. A nem klinikai fejlesztés tehát nem meggyőző a cerliponáz-alfa klinikai biztonságosságát illetően. Genotoxicitási, karcinogénitási és reprodukciós toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Brineura oldatos infúzió és beöblítő oldat

Dibázikus nátrium-foszfát heptahidrát
Nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
Nátrium-klorid
Kálium-klorid
Magnézium-klorid hexahidrát
Kalcium-klorid dihidrát
Injekciós víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

A kiolvasztott Brineura-t és beöblítő oldatot azonnal fel kell használni. A gyógyszert közvetlenül az alkalmazás előtt kell felszívni a felbontatlan injekciós üvegekből. Ha az azonnali felhasználás nem lehetséges, akkor a Brineura, illetve a beöblítő oldat felbontatlan injekciós üvegeit hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között) kell tárolni, és 24 órán belül fel kell használni.

A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitás szobahőmérsékleten (19 °C–25 °C-on) legfeljebb 12 óra. Mikrobiológiai szempontból a felbontott injekciós üvegeket és a fecskendőben tartott gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a használat közbeni tárolási idők és feltételek betartása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Álló helyzetben, mélyhűtőben (-25°C és -15°C között) tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Injekciós üvegek szállítása

Mélyhűtve (-85°C és -15°C között) szállítandó és forgalmazandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Brineura oldatos infúzió és beöblítő oldat

Injekciós üveg (I-es típusú üveg) dugóval (butilgumi), lepattintható kupakkal (polipropilén) és zárókupakkal (alumínium). A Brineura lepattintható kupakja zöld, a beöblítő oldat lepattintható kupakja pedig sárga.

Kiszerelés:

Minden egyes csomag két darab injekciós üveget tartalmaz, amelyek egyenként 150 mg cerliponáz-alfát tartalmaznak 5 ml infúziós oldatban, valamint egy darab injekciós üveget, amely 5 ml beöblítő oldatot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Brineura-t olyan infúziós szereléssel kell beadni, amelynek elemeiről kimutatták, hogy kémiai és fizikailag kompatibilisek a Brineura és a beöblítő oldat beadásával. Az alábbiakban felsorolt, CE-jelöléssel ellátott intracerebro-ventricularis eszközöket és eldobható összetevőket, illetve az ezekkel egyenértékű eszközöket kell a Brineura beadására használni.

A Brineura olyan intracerebro-ventricularis eszközökkel kompatibilis, amelyeknél rozsdamentes acélból vagy polipropilénből készült alappal rendelkező szilikonkupak csatlakozik szilikonkatéterhez.

A Brineura PVC-ből, PVC (nem DEHP) polietilénből, poliéterszulfonból (PES), polipropilénből (PP) és PTFE-ből készült eldobható infúziós kellékekkel kompatibilis.

A Brineura és a beöblítő oldat beadásának előkészítése

Az alábbi (nem mellékelt) kellékek szükségesek a Brineura és a beöblítő oldat megfelelő beadásához (lásd 4.2 pont, 1. ábra). Minden infúziós kelléknek sterilnek kell lennie. A Brineura és a beöblítő oldat fagyasztva kerül kiszállításra, és úgy is kell tárolni (lásd 6.4 pont).

- Programozható, fecskendő infúziós pumpa megfelelő beadási tartománnyal, beadássebesség-pontossággal, valamint riasztásokkal a nem megfelelő beadás, illetve az elzáródás jelzésére. Olyan infúziós pumpát kell használni, amely beprogramozható a gyógyszer 2,5 ml/órás folyamatos sebességgel történő beadására.
- Két darab egyszer használatos, az infúziós pumpával kompatibilis fecskendő. A fecskendők javasolt térfogata 10–20 ml.
- Két darab egyszer használatos injekciós fecskendőtű (21 G, 25,4 mm)
- Egy darab egyszer használatos infúziós szerelék. Szükség esetén hosszabbító vezeték csatlakoztatható rá. Javasolt hossza 150 cm–206 cm (400 cm-nél nem lehet hosszabb), belső átmérője pedig 0,1 cm.
- Egy 0,2 μm -es sorosan csatlakoztatható szűrő is szükséges. A soros szűrő be lehet építve az infúziós készletbe. A soros szűrőt a lehető legközelebb kell helyezni a porttűhöz.
- 22 G-s vagy kisebb, 16 mm-es javasolt hosszúságú *non-coring* porttű. A porttűvel kapcsolatban lásd az intracerebro-ventricularis eszköz gyártójának ajánlását.

- Egy darab üres, steril, egyszer használatos fecskendő (a liquor visszaszívásához, az átjárhatóság ellenőrzésére)

A Brineura és a beöblítő oldat kiolvasztása

A Brineura és a beöblítő oldat kiolvasztását szobahőmérsékleten, körülbelül 60 percig kell végezni. Az injekciós üvegeket semmilyen más módon **ne** olvassza ki, és ne melegítse. **Ne** rázza fel a injekciós üvegeket. A kiolvadás közben kondenzáció következik be. Az injekciós üvegek kiolvasztását javasolt a dobozon kívül végezni.

A Brineura-t és a beöblítő oldatot teljesen ki kell olvasztani, és azonnal fel kell használni (lásd 6.3 pont).

Ne fagyassza vissza az injekciós üvegeket, és ne fagyassza le a Brineura-t, illetve beöblítő oldatot tartalmazó fecskendőket.

A Brineura-t és beöblítő oldatot tartalmazó, kiolvasztott injekciós üvegek ellenőrzése

Nézze meg az injekciós üvegeket, és győződjön meg arról, hogy teljesen kiolvadtak. A Brineura-nak átlátszónak–enyhén opálosnak és színtelennek–halványársárgának kell lennie. A Brineura injekciós üvegei időnként vékony, áttetsző szálakat vagy átlátszatlan szemcséket tartalmazhatnak. Ezek a természetesen megjelenő szemcsék cerliponáz-alfából állnak. A szemcséket a 0,2 µm-es soros szűrő eltávolítja, és ez nem jár észlelhető hatással a Brineura tisztaságára vagy hatásereőségére nézve.

A beöblítő oldatban lehetnek szemcsék, amelyek az injekciós üveg teljes mértékű kiolvadásakor feloldódnak. A beöblítő oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie.

Ne használja fel, ha az oldatok elszíneződtek, vagy ha más idegen szemcsés anyag van az oldatokban.

A Brineura felszívása

Lásson el egy új, steril fecskendőt „Brineura” felirattal, és csatlakoztasson rá fecskendőtűt. Távolítsa el a zöld lepattintható kupakot a Brineura-t tartalmazó injekciós üvegekről. Aseptikus technikát alkalmazva szívjon fel a szükséges adagnak (lásd 4.2 pont, 1. táblázat) megfelelő mennyiségű Brineura oldatot a „Brineura” feliratú steril fecskendőbe. **Ne** hígítsa a Brineura-t. A Brineura-t ne keverje semmilyen más gyógyszerrel. A tűt és az üres injekciós üvegeket a helyi előírásoknak megfelelően dobja el.

A beöblítő oldat felszívása

Határozza meg a beöblítő oldat ahhoz szükséges mennyiségét, hogy a Brineura teljes mértékben bejuttatásra kerüljön az agykamrákba. A beöblítő oldat mennyiségének kiszámításakor adja hozzá az infúziós szerelék teljes töltőtér-fogatát, beleértve az intracerebro-ventricularis eszközt is.

Lásson el egy új, steril fecskendőt „beöblítő oldat” felirattal, és csatlakoztasson rá fecskendőtűt. Távolítsa el a sárga lepattintható kupakot a beöblítő oldatot tartalmazó injekciós üvegről. Aseptikus technikával szívja fel a megfelelő mennyiségű beöblítő oldatot az injekciós üvegből a „beöblítő oldat” feliratú új, steril fecskendőbe. Dobja el a tűt és az injekciós üveget a benne maradt oldattal a helyi előírások szerint.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1192/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. május 30.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Biomarin Pharmaceutical Inc
Galli Drive Facility,
46 Galli Drive, Novato,
94949,
Amerikai Egyesült Államok

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciapontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt a Brineura forgalmazását az egyes tagállamokban elkezdnék, a forgalombahozatali engedély jogosultjának meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal az oktatóanyagok tartalmáról és formájáról, beleértve a kommunikációs médiumokat, a terjesztési módokat, valamint a program minden egyéb szempontját.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes olyan tagállamban, ahol a Brineura forgalomba kerül, minden egészségügyi szakember, aki várhatóan kezelni / alkalmazni fogja a készítményt, oktatóprogramban részesüljön (vagyis megkapja az adagolásra és az alkalmazásra vonatkozó tájékoztatót), amelynek célja, hogy megelőzzék az eszközzel kapcsolatos problémákat (fertőzés/elzáródás/elmozdulás), és/vagy minimálisra csökkentsék azok fontos, azonosított kockázatát, és amely az alábbiakkal kapcsolatban szolgál információval:

- a Brineura tárolása;
- az eszközzel összefüggő szövődmények (vagyis fertőzések, az eszköz szivárgása és/vagy meghibásodása; az eszköz épségét idegsebésznek kell megerősítenie);
- a Brineura és a beöblítő oldat előkészítése;
- a Brineura intracerebro-ventricularis infúziójának és a beöblítő oldat (a Brineura infúzió befejezését követő) beadásának részletes, lépésenkénti leírása;
- a Brineura-t kapó betegek monitorozása.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): 190-504-es számú vizsgálat. A cerliponáz-alfa hosszú távú biztonságosságának kiértékelése érdekében, beleértve a komoly túlérzékenységi reakciók és az anaphylaxiás reakciók előfordulását, a forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy klinikai vizsgálat eredményeit, amelyek 2-es típusú neuronális ceroid lipofuscinosisban (CLN2-ben) szenvedő betegek csoportja által képezett megfelelő adatforrásból származnak.	Éves jelentéseket kell benyújtani az évenkénti újraértékelés részeként
Engedélyezés utáni hatásossági vizsgálat (PAES): 190-203-as számú vizsgálat. A kezelés hatásosságának, vagyis a motoros–nyelvi klinikai skála alapján meghatározott CLN2-progresszió késleltetésének további értékelése, valamint a cerliponáz-alfa biztonságosságának és tolerálhatóságának további értékelése érdekében a forgalombahozatali engedély jogosultja be fogja nyújtani a 190-203-as számú vizsgálat eredményeit, amelyek legalább 5 olyan betegre vonatkoznak, akik 2 évesnél fiatalabbak.	2023. február

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brineura 150 mg oldatos infúzió
cerliponáz-alfa

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

A Brineura injekciós üvegenként 150 mg cerliponáz-alfát tartalmaz 5 ml oldatban (30 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A Brineura és a beöblítő oldat segédanyagai:

Dibázikus nátrium-foszfát heptahidrát;
Nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát;
Nátrium-klorid;
Kálium-klorid;
Magnézium-klorid hexahidrát;
Kalcium-klorid dihidrát;
Injekciós víz.

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

150 mg / 5 ml

Két injekciós üveg egyenként 5 ml-es Brineura oldatos infúzió

Egy injekciós üveg 5 ml-es beöblítő oldattal

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri használatra

Szobahőmérsékleten olvassza ki, és azonnal használja fel.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intracerebro-ventricularis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

A felbontott injekciós üvegeket és a fecskendőben lévő készítményt azonnal fel kell használni. A használat közbeni tárolási idők és feltételek betartása a felhasználó felelőssége.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Álló helyzetben, mélyhűtőben (-25 °C és -15 °C között) tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Mélyhűtve (-85 °C és -15 °C között) szállítandó és forgalmazandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1192/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG (Brineura oldatos infúzió)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Brineura 150 mg oldatos infúzió
cerliponáz-alfa
Intracerebro-ventricularis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

150 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Felhasználás előtt ki kell olvasztani.
A Brineura-t a beöblítő oldat előtt kell beadni.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG (beöblítő oldat)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Beöblítő oldat Brineura-hoz
Intracerebro-ventricularis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Felhasználás előtt ki kell olvasztani.
A beöblítő oldatot a Brineura után kell beadni.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Brineura 150 mg oldatos infúzió

cerliponáz-alfa

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt Önnél vagy gyermekénél elkezdik alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Brineura, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Brineura Önnél vagy gyermekénél való alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Brineura-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Brineura-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Brineura, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Brineura hatóanyaga a cerliponáz-alfa, amely az enzimpótló terápiák néven ismert gyógyszerek csoportjába tartozik. 2-es típusú neuronális ceroid lipofuszinózisban (CLN2-ben), más néven tripeptidil-peptidáz-1-hiányban (TPP1-hiányban) szenvedő betegek kezelésére szolgál.

A CLN2-ben szenvedő emberek nem rendelkeznek az úgynevezett TPP1-enzimmel, vagy az túl kis mennyiségben van jelen a szervezetükben, és ez úgynevezett lizoszomálisan tárolt anyagok felhalmozódásához vezet. A CLN2-ben szenvedő embereknél ezek az anyagok a szervezet bizonyos részeiben, főként az agyban halmozódnak fel.

Hogyan hat a Brineura?

Ez a gyógyszer a hiányzó TPP1-enzimet pótolja, és így minimálisra csökkenti a lizoszomálisan tárolt anyagok felhalmozódását. A gyógyszer lassítja a betegség előrehaladását.

2. Tudnivalók a Brineura Önnél vagy gyermekénél való alkalmazása előtt

Nem kaphat Brineura-t

- Ha Ön, illetve gyermeke életveszélyes allergiás reakciót mutatott a cerliponáz-alfára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, és a reakciók újra jelentkeznek, amikor ismét cerliponáz-alfát adnak be.
- Ha Önnek, illetve gyermekének beültettek egy eszközt a fölös folyadék elvezetésére az agyból.
- Ha Önnél, illetve gyermekénél az eszköz befertőződésének vagy az eszköz működésével kapcsolatos problémának a jelei állnak fenn. Kezelőorvosa a kezelés folytatása mellett dönthet, miután az eszköz befertőződését, illetve a problémákat megoldották.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Brineura Önnél, illetve gyermekénél történő alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Önnél, illetve gyermekénél problémák, köztük fertőzés és eszközmeghibásodás jelentkezhetnek a Brineura-val végzett kezelés során használt beültetett eszközzel (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”). A fertőzés jele lehet, ha láz, fejfájás, tarkókööttség, fényérzékenység, hányinger, hányás vagy megváltozott tudatállapot észlelhető gyermekénél. Az eszközzel kapcsolatos problémákat jelez, ha duzzanat jelentkezik, a fejbőr kivörösödik, az eszközből folyadék szivárog vagy a fejbőr kidudorodik. Előfordulhat, hogy a kezelést megszakítják, ha az eszközt ki kell cserélni, illetve amíg a fertőzés el nem múlik. Négy évnyi használat során lehetséges, hogy az eszközt ki kell cserélni, ennek szükségességét kezelőorvosa fogja elbírálni. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az eszközzel kapcsolatban.
- A készítmény alkalmazása életveszélyes allergiás reakciókkal (anaphylaxiás reakcióval) járhat. Kezelőorvosa figyelni fogja Önnél, illetve gyermekénél az életveszélyes allergiás reakciók okozta tüneteket, például a csalánkiütést, a viszketést vagy kipirulást, a duzzadt ajkakat, nyelvet és/vagy torkot, a hidegrázást, a felgyorsult szívverést, a légszomjat, a rekedtséget, az ujjbegyek vagy az ajkak elkékülését, a csökkent izomtónust, az ájulást, a hasmenést, illetve az inkontinenciát. Ezen tünetek bármelyikének jelentkezése esetén azonnal kérjen orvosi segítséget!
- Kezelőorvosa a kezelés előtt és közben ellenőrizni fogja az Ön, illetve gyermeke szívverésszámát, vérnyomását, légzésszámát és testhőmérsékletét. A kezelőorvos szükség esetén további megfigyelés mellett dönthet.
- Kezelőorvosa 6 havonta ellenőrizni fogja, hogy nem észlelhető-e a szív kóros elektromos tevékenysége (EKG). Ha az Ön, illetve gyermeke kórtörténetében szívproblémák szerepelnek, akkor kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember minden egyes infúzió közben figyelni fogja a szívtevékenységet.
- Kezelőorvosa agyfolyadékmintákat küldhet el fertőzés jeleinek vizsgálatára.
- Ezt a készítményt nem alkalmazták olyan betegeknél, akiknél a kezelés elkezdésekor előrehaladott betegség állt volna fenn, illetve 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy a Brineura-val végzett kezelés megfelelő-e az Ön, illetve gyermeke számára.

Egyéb gyógyszerek és a Brineura

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát az Ön, illetve gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszerrel végzett kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség alatt csak akkor kaphatja ezt a készítményt, ha az egyértelműen szükséges. Nem ismert, hogy ez a készítmény okozhat-e magzatkárosodást.

Ha Ön szoptat, nem kaphatja ezt a készítményt. Nem ismert, hogy ez a készítmény kiválasztódik-e az emberi anyatejbe.

Nem ismert, hogy ez a készítmény befolyásolja-e az emberi termékenységet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy ez a készítmény hatással van-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával.

A Brineura nátriumot és káliumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 17,4 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,87%-ának felnőtteknél.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Brineura-t?

Önnél, illetve gyermekénél műtétet kell végezni ennek a készítménynek a beadására szolgáló eszköz beültetésére. Az eszköz segít abban, hogy a gyógyszer az agy adott részébe kerüljön.

Ezt a készítményt olyan orvos fogja beadni egy kórházban vagy klinikán, aki jártas a gyógyszereknek az agykamrákban lévő folyadékba juttatott infúzió útján történő (intracerebro-ventrikuláris) alkalmazásában.

Ezt a készítményt nem alkalmazták olyan betegeknél, akik (a klinikai vizsgálat kezdetén) 2 évesnél fiatalabbak vagy 8 évesnél idősebbek voltak. Korlátozott mennyiségű tapasztalatot szereztek néhány 2 éves beteg kezelése során.

Ennek a készítménynek az ajánlott adagja az Ön, illetve gyermeke életkorán alapul, és az adagot minden második héten egyszer, az alábbiak szerint fogják beadni:

- a születéstől < 6 hónapos életkorig: 100 mg
- 6 hónapos életkortól < 1 éves életkorig: 150 mg
- 1 éves életkortól < 2 éves életkorig: 200 mg (első 4 adag), 300 mg (további adagok)
- ≥ 2 éves életkorban: 300 mg

Ha az infúzió nem tolerálható, ha allergiás reakció jelentkezik, vagy ha a koponyaúri nyomás növekedhetett, akkor a kezelőorvosa módosíthatja az Ön vagy a gyermeke adagját, illetve a gyógyszer beadási idejét.

A gyógyszer lassan, infúziós pumpával kerül beadásra, a beültetett eszközön keresztül. A gyógyszer beadása után egy rövidebb infúziót is kap, hogy azzal beöblítsék a Brineura-t az infúziós szerelékből, és így a teljes adag az agyba kerüljön. Az Ön, illetve gyermeke adagjától függően a gyógyszer és az oldat körülbelül 2 óra és 4 óra 30 perc közötti időtartam alatt kerül beadásra. A kezelés során mutatott válasz alapján a kezelőorvos csökkentheti az adagot, illetve az infúzió sebességét.

Kezelőorvosa az ezzel a készítménnyel végzett egyes kezeléseket előtt gyógyszereket adhat Önnek, illetve gyermekének a kezelés alatt, illetve röviddel az után esetleg jelentkező mellékhatások mérséklésére, például lázcsillapítót a láz csökkentésére vagy antihisztamint az allergiás reakciók kezelésére.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkezhetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbiak valamelyikét tapasztalja:

- Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet): görcsrohamok;
- a gyógyszer beadása közben vagy röviddel az után jelentkező reakciók, például csalánkiütés, viszketés vagy kipirulás, ajak-, nyelv- és/vagy torokduzzadás, légszomj, rekedtség, az ujjbegyek vagy az ajkak elkékülése, csökkent izomtónus, ájulás vagy inkontinencia.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- eszközzel kapcsolatos bakteriális fertőzéssúlyos allergiás reakció (anaphylaxiás reakció).

- Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):gyulladás az agyban (meningitis) az eszközzel kapcsolatos fertőzés következtében.

Ez a gyógyszer egyéb mellékhatásokat is okozhat:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- láz;
- hányás;
- ingerlékenység ;
- fejfájás;
- emelkedett vagy csökkent fehérjeszint az agyfolyadékban, a laboratóriumi ellenőrzés során észlelve;
- a szív rendellenes elektromos tevékenysége (rendellenes EKG);
- emelkedett sejszám a gerincvelői folyadékban, a laboratóriumi ellenőrzés során észlelve;
- az orr- vagy a toroknyálkahártya fertőzése (megfázás);
- tüvel kapcsolatos probléma (az infúziós tű kiesik a beültetett eszközből).

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- lassabb szívverés;
- az eszköz nem működik megfelelően az infúzió előkészítése során észlelt elzáródás miatt;
- fájdalom;
- kiütés;
- csalánkiütés;
- a fej előreesése (az áll a mellkasra esik);
- hasi fájdalom;
- az eszköz szivárgása;
- hólyagképződés a szájból vagy a nyelven;
- a szemhéj vagy a szemfehérje duzzadása vagy pirossága (conjunctivitis);
- idegesség érzése;
- a gyomor vagy a belek rendellenessége.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- az eszköz elmozdult, és nem működik megfelelően az infúzió előkészítése során.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Brineura-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegeken és a dobozon a feltüntetett lejárati idő (Felh., illetve Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Álló helyzetben, mélyhűtőben (–25°C és –15°C között) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Mélyhűtve (–85 °C és –15 °C között) szállítandó és forgalmazandó.

A kiolvasztott Brineura-t és beöblítő oldatot azonnal fel kell használni. A készítményt közvetlenül az alkalmazás előtt kell felszívni a felbontatlan injekciós üvegekből. Ha az azonnali felhasználás nem

lehetséges, akkor a Brineura, illetve a beöblítő oldat felbontatlan injekciós üvegeit hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között) kell tárolni, és 24 órán belül fel kell használni.

A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitás szobahőmérsékleten (19 °C–25 °C-on) legfeljebb 12 óra. Mikrobiológiai szempontból a felbontott injekciós üvegeket és a fecskendőben lévő készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a használat közbeni tárolási idők és feltételek betartása a felhasználó felelőssége.

A Brineura tárolásáért kezelőorvosa vagy a gyógyszerész felel. Szintén ők felelnek a fel nem használt Brineura megfelelő ártalmatlanításáért.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Brineura?

- A készítmény hatóanyaga a cerliponáz-alfa. A Brineura injekciós üvegenként 150 mg cerliponáz-alfát tartalmaz 5 ml oldatban. Az oldatos infúzió minden milliliterre 30 mg cerliponáz-alfát tartalmaz.
- A Brineura oldatos infúziós és a beöblítő oldat egyéb összetevői: dibázikus nátrium-foszfát heptahidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, nátrium-klorid, kálium-klorid, magnézium-klorid hexahidrát, kalcium-klorid dihidrát, valamint injekciós víz (lásd 2. pont, „A Brineura nátriumot és káliumot tartalmaz”).

Milyen a Brineura külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Brineura és a beöblítő oldat oldatos infúziók. A Brineura oldatos infúzió átlátszó vagy enyhén opálos és színtelen vagy halványsárga, és időnként vékony, áttetsző szálakat vagy átlátszatlan szemcséket tartalmazhat. A beöblítő oldat átlátszó és színtelen.

Kiszerezés: Minden egyes csomag két injekciós üveg Brineura oldatos infúziót és egy injekciós üveg beöblítő oldatot tartalmaz, amelyek egyenként 5 ml oldatot tartalmaznak.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

IV. MELLÉKLET

A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY TOVÁBBI MEGÚJÍTÁSÁNAK INDOKAI

A forgalombahozatali engedély további megújításának indokai

Az eredeti forgalombahozatali engedély megadása óta elérhetővé vált adatok alapján a CHMP úgy véli, hogy a Brineura előny-kockázat aránya továbbra is pozitív, de úgy véli, hogy a következő okok miatt a forgalombahozatali engedély újabb megújítására van szükség:

A kivételes körülmények között megadott eredeti forgalombahozatali engedély keretében az engedélyezést követő hatékonysági vizsgálatot (190–203. vizsgálat) speciális kötelezettségként (SOB) fogadták el. A végleges CSR benyújtásakor az adatok összességének mélyreható értékelésére van szükség, különösen a 2 év alatti betegekre vonatkozó hatékonysági és biztonságossági adatok tekintetében. Ez magában foglalja a fiatalabb (3 éves kor alatti) gyermekekre vonatkozó jelenlegi adagolási ajánlások megfelelőségének felülvizsgálatát a hatékonyság és biztonságosság tekintetében, figyelembe véve a rendelkezésre álló PK-adatokat.

A forgalombahozatali engedély második megújítására egy nem teljesített SOB, azaz egy be nem fejezett, engedélyezés utáni hatékonysági vizsgálat (190-203-as vizsgálat) miatt van szükség.