

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere il paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brineura 150 mg soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di Brineura contiene 150 mg di cerliponase alfa* in 5 mL di soluzione.

Ogni mL di soluzione per infusione contiene 30 mg di cerliponase alfa.

*Prodotto nelle cellule di mammifero ovariche di criceto cinese.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni flaconcino contiene 17,4 mg di sodio in 5 mL di soluzione.

Per l'elenco completo di eccipienti vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione di aspetto da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro, che può contenere fibre finissime traslucide o particelle opache.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Brineura è indicato per il trattamento della patologia ceroidolipofuscinosi neuronale di tipo 2 (CLN2), nota anche come carenza di tripeptidil-peptidasi 1 (TPP-1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Brineura deve essere somministrato esclusivamente in un ambiente sanitario da un medico competente ed esperto delle tecniche di somministrazione intracerebroventricolare.

Posologia

La dose raccomandata di cerliponase alfa è di 300 mg da somministrare una volta ogni due settimane per infusione intracerebroventricolare.

Nei pazienti di età inferiore ai 2 anni, si raccomandano dosi più basse, vedere il paragrafo relativo alla popolazione pediatrica.

Si raccomanda di sottoporre i pazienti a un trattamento a base di antistaminici con o senza antipiretici 30-60 minuti prima dell'inizio dell'infusione.

La continuazione di un trattamento a lungo termine deve essere sottoposta a una regolare valutazione clinica per valutare se i benefici siano superiori ai rischi potenziali per i singoli pazienti.

Aggiustamento della dose

Per i pazienti che non tollerano le infusioni è possibile prendere in considerazione un aggiustamento della dose. La dose può essere ridotta del 50% oppure è possibile impostare una velocità di infusione ridotta.

Se l'infusione viene interrotta per una reazione di ipersensibilità, è possibile riprenderla a una velocità di infusione ridotta del 50% rispetto alla velocità di infusione iniziale alla quale si è verificata la reazione di ipersensibilità.

L'infusione deve essere interrotta oppure la velocità di infusione ridotta nei pazienti nei quali, a giudizio del medico responsabile del trattamento, si registra un possibile aumento della pressione intracranica durante l'infusione, indicato da sintomi quali cefalea, nausea, vomito e stato mentale compromesso. Tali precauzioni assumono particolare importanza nei pazienti di età inferiore a 3 anni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Brineura nei bambini di età inferiore a 3 anni non sono state ancora stabilite. Per i bambini di 2 anni di età sono disponibili dati limitati, mentre non sono disponibili dati clinici per i bambini al di sotto di 2 anni di età (vedere paragrafo 5.1). La posologia proposta nei bambini di età inferiore a 2 anni è stata stimata in base alla massa cerebrale.

Negli studi clinici il trattamento di Brineura è stato avviato nei bambini di età compresa tra 2 a 8 anni. Per i pazienti di età superiore a 8 anni sono disponibili dati limitati. Il trattamento deve basarsi sui benefici e sui rischi per il singolo paziente, come valutato dal medico.

La posologia selezionata per i pazienti è basata sull'età al momento del trattamento e deve essere adeguata di conseguenza (vedere la tabella 1). Nei pazienti di età inferiore a 3 anni, la dose raccomandata è in accordo con la posologia utilizzata nello studio clinico 190-203 in corso (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 1: Dose e volume di Brineura

Fasce di età	Dose totale somministrata ogni 2 settimane (mg)	Volume della soluzione Brineura (mL)
Dalla nascita a < 6 mesi	100	3,3
Da 6 mesi a < 1 anno	150	5
Da 1 anno a < 2 anni	200 (prime 4 dosi) 300 (dosi successive)	6,7 (prime 4 dosi) 10 (dosi successive)
Da 2 anni in su	300	10

Modo di somministrazione

Uso intracerebroventricolare.

Precauzioni da adottare prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Durante la preparazione e la somministrazione è necessario ricorrere a una tecnica rigorosamente asettica.

Brineura e la soluzione di lavaggio devono essere somministrati esclusivamente per via intracerebroventricolare. I flaconcini di Brineura e di soluzione di lavaggio sono esclusivamente monouso.

Brineura viene somministrato nel liquido cerebrospinale (LCS) per infusione mediante un reservoir impiantato chirurgicamente e un catetere (dispositivo di accesso intracerebroventricolare). Il dispositivo di accesso intracerebroventricolare deve essere impiantato prima della prima infusione. Il dispositivo di accesso intracerebroventricolare impiantato deve essere adeguato per l'accesso ai ventricoli cerebrali per la somministrazione terapeutica.

Dopo l'infusione di Brineura, deve essere utilizzata una quantità calcolata di soluzione di lavaggio per sciacquare i componenti di infusione, incluso il dispositivo di accesso intracerebroventricolare utilizzato per somministrare completamente il medicinale e mantenere la pervietà del dispositivo di accesso intracerebroventricolare (vedere paragrafo 6.6). I flaconcini di Brineura e della soluzione di lavaggio devono essere scongelati prima della somministrazione. La velocità di infusione per il medicinale e la soluzione di lavaggio è di 2,5 mL/ora. La durata totale dell'infusione, incluso il medicinale e la soluzione di lavaggio richiesta, varia da 2 a 4,5 ore, in base alla dose e al volume.

Infusione intracerebroventricolare di Brineura

Somministrare Brineura **prima** della soluzione di lavaggio.

1. Apporre un'etichetta sulla linea di infusione "Esclusivamente per infusione intracerebroventricolare".
2. Inserire la siringa contenente Brineura nella linea di estensione, se utilizzata; in caso contrario, collegarla al set di infusione che deve essere dotato di un filtro in linea da 0,2 µm. Vedere la Figura 1.
3. Eseguire il priming dei componenti di infusione con Brineura.
4. Ispezionare visivamente il cuoio capelluto per escludere la presenza di perdite o malfunzionamento del dispositivo di accesso intracerebroventricolare o segnali di potenziali infezioni. Non somministrare Brineura in presenza di segni e sintomi di perdita dal dispositivo di accesso intracerebroventricolare acuta, guasto del dispositivo o infezione correlata al dispositivo (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).
5. Preparare il cuoio capelluto per l'infusione intracerebroventricolare adottando una tecnica asettica secondo il protocollo della struttura sanitaria.
6. Inserire l'ago della porta nel dispositivo di accesso intracerebroventricolare.
7. Collegare una siringa sterile vuota (non più larga di 3 mL) all'ago della porta. Prelevare da 0,5 mL a 1 mL di LCS per verificare la pervietà del dispositivo di accesso intracerebroventricolare.
 - **Non infondere nuovamente il LCS nel dispositivo di accesso intracerebroventricolare.** I campioni di LCS devono essere inviati periodicamente al laboratorio per il monitoraggio delle infezioni (vedere paragrafo 4.4).
8. Collegare il set di infusione all'ago della porta (vedere la Figura 1).
 - Collegare i componenti secondo il protocollo della struttura sanitaria.
9. Posizionare la siringa contenente Brineura nella relativa pompa impostandone la velocità di infusione su 2,5 mL/ora.
 - Programmare gli allarmi della pompa sulle impostazioni di maggiore sensibilità per i limiti di pressione, velocità e volume. Per maggiori dettagli, fare riferimento al manuale operativo del produttore della pompa per siringa.
 - **Non erogare come bolo o manualmente.**
10. Iniziare l'infusione di Brineura a una velocità di 2,5 mL/ora.
11. Ispezionare periodicamente il sistema di infusione durante l'infusione per escludere la presenza di perdite o un malfunzionamento del sistema di erogazione.
12. Verificare che la siringa con etichetta "Brineura" nella pompa per siringa sia vuota, una volta completata l'infusione. Staccare e rimuovere la siringa vuota dalla pompa e scollegarla dai tubi. Smaltire la siringa vuota secondo le normative locali.

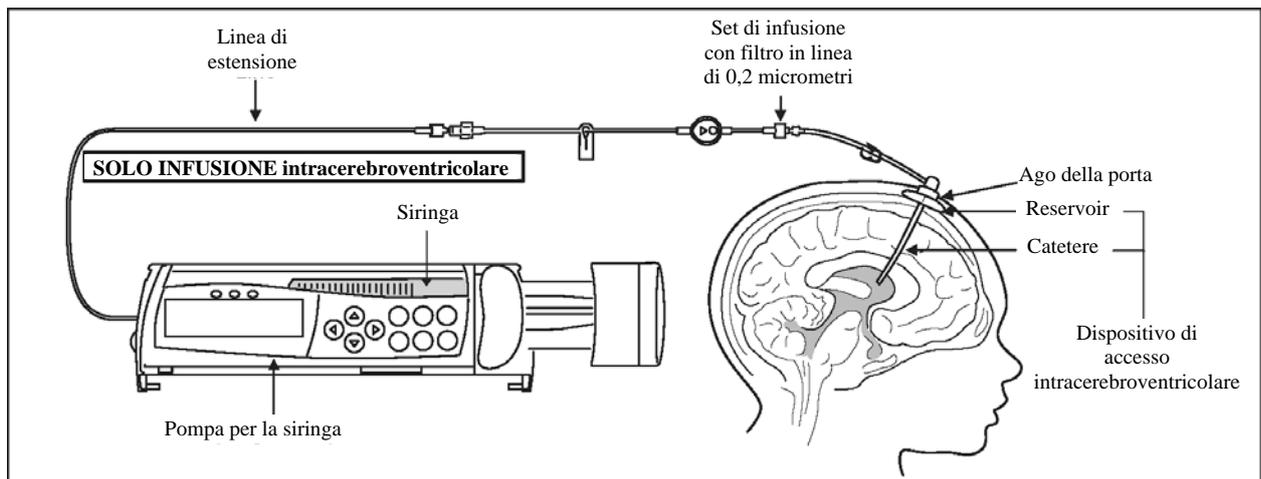


Figura 1: Preparazione del sistema di infusione

Infusione intracerebroventricolare della soluzione di lavaggio

Somministrare la soluzione di lavaggio fornita **dopo** il completamento dell'infusione di Brineura.

1. Collegare la siringa contenente il volume calcolato di soluzione di lavaggio ai componenti di infusione (vedere paragrafo 6.6).
2. Inserire la siringa contenente la soluzione di lavaggio nella pompa per siringa e programmare quest'ultima per erogare a una velocità di infusione di 2,5 mL/ora.
 - Programmare gli allarmi della pompa sulle impostazioni di maggiore sensibilità per i limiti di pressione, velocità e volume. Per maggiori dettagli, fare riferimento al manuale operativo del produttore della pompa per siringa.
 - **Non erogare come bolo o manualmente.**
3. Iniziare l'infusione della soluzione di lavaggio a una velocità di 2,5 mL/ora.
4. Ispezionare periodicamente i componenti di infusione durante l'infusione per escludere la presenza di perdite o un malfunzionamento del sistema di erogazione.
5. Verificare che la siringa con etichetta "soluzione di lavaggio" nella pompa per siringa sia vuota, una volta completata l'infusione. Staccare e rimuovere la siringa vuota dalla pompa e scollegarla dalla linea di infusione.
6. Rimuovere l'ago della porta. Esercitare una leggera pressione e bendare il sito di infusione secondo il protocollo della struttura sanitaria.
7. Smaltire i componenti di infusione, gli aghi, le soluzioni inutilizzate e altri materiali di scarto secondo le normative locali.

Vedere il paragrafo 6.6 per istruzioni sulla preparazione di Brineura e della soluzione di lavaggio prima della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Reazioni anafilattiche potenzialmente fatali al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti indicati al paragrafo 6.1, se il rechallenge non è riuscito (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti affetti da CLN2 con shunt ventricolo-peritoneali.

Brineura non deve essere somministrato in presenza di segni di perdite significative acute nel dispositivo di accesso intracerebroventricolare, malfunzionamento del dispositivo o infezioni legate all'utilizzo del dispositivo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Complicanze legate al dispositivo

Brineura deve essere somministrato utilizzando una tecnica asettica per ridurre il rischio di infezione. In pazienti trattati con Brineura si sono osservate infezioni legate al dispositivo di accesso intracerebroventricolare, incluse meningite e infezioni subcliniche (vedere paragrafo 4.8). La meningite può presentarsi con i seguenti sintomi: febbre, cefalea, rigidità del collo, fotosensibilità, nausea, vomito e alterazione dello stato mentale. Campioni di LCS devono essere inviati di routine al laboratorio per essere esaminati ai fini del rilevamento di infezioni subcliniche correlate al dispositivo. Negli studi clinici sono stati somministrati antibiotici, il dispositivo di accesso intracerebroventricolare è stato sostituito e il trattamento con Brineura è stato proseguito.

Prima di ciascuna infusione, i medici devono ispezionare visivamente il cuoio capelluto per verificarne l'integrità assicurandosi che il dispositivo di accesso intracerebroventricolare non sia compromesso. I segni più comuni che indicano perdite e guasti del dispositivo includono tumefazione, eritema del cuoio capelluto, stravasamento di liquido o protrusione del cuoio capelluto intorno o al di sopra del dispositivo di accesso intracerebroventricolare. Tali segni possono tuttavia presentarsi anche in presenza di infezioni correlate al dispositivo.

Prima dell'inizio dell'infusione di Brineura, è necessario eseguire l'ispezione del sito di infusione e il controllo della pervietà per rilevare eventuali guasti o perdite del dispositivo di accesso intracerebroventricolare (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). I segni e i sintomi delle infezioni correlate al dispositivo potrebbero non essere manifesti, pertanto dei campioni di LCS devono essere inviati di routine al laboratorio per essere esaminati ai fini del rilevamento di infezioni subcliniche correlate al dispositivo. Potrebbe essere necessaria una consulenza con un neurochirurgo per confermare l'integrità del dispositivo. Il trattamento con Brineura deve essere interrotto in caso di malfunzionamento del dispositivo e può richiedere la sostituzione del dispositivo di accesso prima delle infusioni successive.

La degradazione materiale del reservoir del dispositivo di accesso intracerebroventricolare avviene dopo periodi prolungati di utilizzo, secondo i risultati preliminari di test da banco e come osservato in studi clinici dopo circa 4 anni di utilizzo. In due casi clinici, i dispositivi di accesso intracerebroventricolare non mostravano alcun segno di guasto al momento dell'infusione ma, dopo la rimozione, era evidente la degradazione materiale dei dispositivi in linea con i dati dei test da banco dei dispositivi stessi di accesso intracerebroventricolare. I dispositivi di accesso sono stati sostituiti consentendo ai pazienti di riprendere il trattamento con Brineura. La sostituzione del dispositivo di accesso deve essere presa in considerazione prima dei 4 anni di regolare somministrazione di Brineura, tuttavia deve essere sempre assicurato che il dispositivo di accesso intracerebroventricolare sia utilizzato in conformità alle disposizioni del rispettivo produttore del dispositivo medico.

In caso di complicanze legate al dispositivo di accesso intracerebroventricolare, fare riferimento alle istruzioni sulle etichette del produttore.

Prestare la massima attenzione ai pazienti con predisposizione a complicanze derivate dalla somministrazione di medicinali per via intracerebroventricolare, inclusi i pazienti con idrocefalo ostruttivo.

Monitoraggio clinico e di laboratorio

È necessario monitorare i parametri vitali prima dell'avvio dell'infusione, periodicamente durante l'infusione e dopo l'infusione in una struttura sanitaria. Una volta completata l'infusione, è necessario valutare clinicamente lo stato del paziente e, se necessario da un punto di vista clinico, monitorarlo per un periodo più prolungato, in particolare nel caso di pazienti di età inferiore a 3 anni.

I pazienti con anamnesi di bradicardia, disturbo di conduzione, malattia cardiaca strutturale devono essere sottoposti a monitoraggio con elettrocardiogramma (ECG) poiché alcuni pazienti affetti da CLN2 possono sviluppare disturbi di conduzione o malattie cardiache. I pazienti che non presentano

anomalie cardiache, devono essere sottoposti a monitoraggio ECG a 12 derivazioni su base regolare ogni 6 mesi.

Campioni di LCS devono essere inviati di routine al laboratorio per essere esaminati ai fini del rilevamento di infezioni subcliniche correlate al dispositivo (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni anafilattiche

Sono state riportate reazioni anafilattiche associate all'uso di Brineura. Come misura precauzionale è opportuno prevedere di garantire immediata assistenza medica quando si somministra Brineura. Se si verificano reazioni anafilattiche, l'infusione deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziato un trattamento medico appropriato. I pazienti devono essere monitorati attentamente durante e dopo l'infusione. Se si verifica anafilassi, adottare tutte le precauzioni del caso quando si somministra il medicinale.

Contenuto di sodio e di potassio

Questo medicinale contiene 17,4 mg di sodio per flaconcino di Brineura e di soluzione di lavaggio, equivalente a 0,87% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg), cioè essenzialmente 'senza potassio'.

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici non sono stati inclusi pazienti con progressione della malattia in fase avanzata all'inizio del trattamento e non sono disponibili dati clinici su bambini di età < 2 anni. I pazienti affetti da CLN2 in fase avanzata e i neonati potrebbero evidenziare una ridotta integrità della barriera emato-encefalica. Non si conoscono gli effetti di un potenziale aumento dell'esposizione al medicinale sul sistema periferico.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione. Cerliponase alfa è una proteina umana ricombinante e l'esposizione sistemica è limitata grazie alla somministrazione intracerebroventricolare; pertanto è improbabile che si verifichi interazione tra cerliponase alfa e i farmaci metabolizzati dal citocromo P450 (enzima).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di cerliponase alfa in donne in gravidanza non esistono. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale utilizzando cerliponase alfa. Non è stato accertato che cerliponase alfa possa causare danni al feto se somministrato durante la gravidanza o avere effetti negativi sulla capacità riproduttiva. Brineura deve pertanto essere somministrato in gravidanza solo se strettamente necessario.

Allattamento al seno

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di cerliponase alfa/metaboliti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Durante il trattamento con Brineura, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con cerliponase alfa su animali o uomini.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti di cerliponase alfa sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse descritte in questo paragrafo sono state valutate in 24 pazienti affetti da CLN2 che hanno ricevuto almeno una dose di Brineura e che sono stati arruolati in studi clinici della durata massima di 141 settimane o nell'esperienza successiva all'immissione in commercio. Le reazioni avverse più comuni (>20%) osservate durante gli studi clinici su Brineura includono piressia, bassi livelli di proteine nel liquido cerebrospinale, anomalie rilevate all'esame ECG, vomito, infezioni delle vie aeree e ipersensibilità. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate sono elencate di seguito, raggruppate per classificazione sistemica organica e frequenza, secondo le convenzioni di frequenza definite dal MedDRA, ovvero: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse con Brineura

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Terminologia MedDRA	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori Congiuntivite Infezione correlata all'uso di dispositivi ^a Meningite	Molto comune Comune Comune Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità Reazione anafilattica	Molto comune Comune
Disturbi psichiatrici	Irritabilità	Molto comune
Patologie del sistema nervoso	Convulsioni ^b Cefalea Pleiocitosi del LCS (liquido cerebrospinale) Sindrome della testa cadente	Molto comune Molto comune Molto comune Comune
Patologie cardiache	Bradycardia	Comune
Patologie gastrointestinali	Vomito Dolore addominale Eruzione vescicolare della mucosa orale Eruzione vescicolare della lingua Disturbo gastrointestinale	Molto comune Comune Comune Comune Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea Orticaria	Comune Comune
Patologie sistemiche e condizioni morbose relative alla sede di somministrazione	Piressia ^c Sensazione di agitazione Dolore	Molto Comune Comune Comune

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Terminologia MedDRA	Frequenza
Esami diagnostici	proteine nel liquido cerebrospinale (LCS) aumentate	Molto comune
	Anomalie dell'elettrocardiogramma (ECG)	Molto comune
	Proteine nel liquido cerebrospinale (LCS) diminuite	Molto comune
Problemi di prodotto	Problema del dispositivo:	
	Perdita da dispositivo	Comune
	Occlusione di dispositivo ^d	Comune
	Dislocazione di dispositivo ^e	Non nota
	Problema di ago ^f	Molto comune

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*

^b Crisi atoniche, convulsione clonica, cadute a terra improvvise, epilessia, crisi convulsiva tonico-clonica generalizzata, epilessia mioclonica, crisi epilettiche parziali, epilessia da piccolo male, crisi convulsiva, crisi convulsive a grappolo e stato epilettico

^c Il termine Piressia raggruppa i termini preferiti combinati "Piressia" e "Aumento della temperatura corporea"

^d Ostruzione del flusso del catetere

^e Lo spostamento del dispositivo non si è verificato nel corso degli studi clinici

^f Rimozione dell'ago di infusione

Descrizione delle reazioni avverse riportate

Convulsioni

Le convulsioni sono un sintomo comune della CLN2 e si prevede che si verifichino in questa popolazione. Complessivamente, 23 (96%) soggetti a cui è stato somministrato cerliponase alfa sono stati vittime di un evento catalogato nelle Standardised MedDRA Queries relative alle Convulsioni. Gli eventi convulsivi più frequentemente riportati includevano convulsioni, epilessia e crisi convulsiva tonico-clonica generalizzata. Complessivamente, gli eventi convulsivi con relazione temporanea con la somministrazione di cerliponase alfa erano pari al 17%, da lievi a moderati, di grado di severità da 1 a 2. Nel complesso, il 6% di tutti gli eventi convulsivi era da considerarsi correlato a cerliponase alfa, di intensità da lieve a grave, di grado da 1 a 4 nella scala CTCAE. Le convulsioni sono state risolte con terapie anti-convulsive standard e non hanno richiesto l'interruzione del trattamento con Brineura.

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità sono state riportate in 14 su 24 (58%) pazienti trattati con Brineura. Tre pazienti hanno manifestato reazioni gravi di ipersensibilità (grado 3 della scala CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse)) e nessun paziente ha interrotto il trattamento. Le manifestazioni più frequenti includevano piressia con vomito, pleiocitosi o irritabilità, che sono incompatibili con l'ipersensibilità immuno-mediata classica. Queste reazioni avverse sono state osservate durante o entro 24 ore dopo il completamento dell'infusione di Brineura e non hanno interferito con il trattamento. I sintomi si sono risolti con il passare del tempo o con la somministrazione di antipiretici, antistaminici e/o farmaci glucocorticosteroidi.

Immunogenicità

Sono stati rilevati anticorpi anti-farmaco (ADA) nel siero e nel LCS nel 79% e nel 21%, rispettivamente, dei pazienti trattati con cerliponase alfa per un periodo fino a 107 settimane. Nel LCS non sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti farmaco-specifici (NAb) in grado di inibire l'assorbimento cellulare mediato da recettore di cerliponase alfa. Non è stata individuata alcuna associazione tra i titoli ADA nel siero o nel LCS e l'incidenza o la gravità dell'ipersensibilità. I pazienti che hanno manifestato eventi avversi di ipersensibilità moderata sono stati sottoposti a test per le IgE farmaco-specifiche con risultati negativi. Non è stata evidenziata alcuna correlazione tra titoli

ADA più alti e riduzione nelle misurazioni di efficacia. Non sono emersi effetti degli ADA nel siero o nel LCS sul plasma o sulla farmacocinetica del LCS, rispettivamente.

Popolazione pediatrica

Uno studio in corso fornisce l'esperienza con due pazienti di 2 anni di età trattati con Brineura alla dose di 300 mg a settimane alterne (vedere il paragrafo 5.1). Entrambi i pazienti hanno ricevuto 8 infusioni e il profilo di sicurezza complessivo di Brineura in questi bambini appare compatibile con quello osservato nei bambini più grandi. Al momento, non è disponibile alcuna esperienza clinica con Brineura in bambini di età inferiore a 2 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, enzimi, codice ATC: A16AB17.

Meccanismo di azione

Cerliponase alfa è una forma ricombinante della tripeptidil-peptidasi 1 (TPP-1). Cerliponase alfa è un proenzima proteolitico inattivo (zimogeno), attivato nel lisosoma. Cerliponase alfa viene assorbito dalle cellule bersaglio e trasferito ai lisosomi mediante il recettore del mannosio-6 -fosfato catione-indipendente (CI-MPR, conosciuto anche come recettore M6P/IGF2). Il profilo di glicosilazione di cerliponase alfa causa un assorbimento cellulare e un targeting lisosomico significativo per l'attivazione.

L'enzima proteolitico attivato (rhTPP1) divide i tripeptidi dalla coda N-terminale della proteina target senza specificità di substrato nota. Livelli inadeguati di TPP1 sono alla base della malattia CLN2, con conseguente neurodegenerazione, perdita delle funzioni neurologiche e morte in età infantile.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di Brineura sono state valutate in uno studio clinico in aperto con aumento progressivo della dose 190-201 e in uno studio di estensione a lungo termine 190-202 in pazienti affetti da malattia CLN2 e pazienti affetti da CLN2 da un database di storia naturale (gruppo di controllo di storia naturale). Questi studi hanno utilizzato l'insieme di capacità motorie e linguaggio di una scala di rating clinica specifico della malattia (vedere la Tabella 3) per valutare la progressione della malattia. Ogni ambito include un punteggio da 3 (normale) a 0 (profondamente compromesso); il punteggio massimo è 6, con decrementi di unità che rappresentano gli eventi chiave nella perdita delle funzioni precedentemente svolte di deambulazione e linguaggio.

Tabella 3: Scala di rating clinico specifica per la CLN2

Ambito	Punteggio	Valutazione
Capacità motorie	3	Deambulazione complessivamente normale. Assenza di atassia prominente, assenza di cadute patologiche.
	2	Deambulazione indipendente, definita come capacità di deambulare senza supporto per 10 passi. Si evidenzia ovviamente instabilità, con cadute intermittenti.
	1	Richiede assistenza esterna per la deambulazione o si sposta solo gattonando.
	0	Non può più deambulare o gattonare.
Linguaggio	3	Linguaggio apparentemente normale. Comprensibile e adeguato all'età. Non si osserva ancora declino.
	2	Linguaggio riconoscibilmente anormale: alcune parole sono comprensibili, è in grado di formulare brevi frasi per comunicare concetti, richieste o bisogni. Questo punteggio rappresenta un declino dal livello precedente di capacità (dal livello massimo raggiunto dal bambino).
	1	Difficilmente comprensibile. Poche parole comprensibili.
	0	Linguaggio non comprensibile, incapacità a vocalizzare.

Complessivamente, 24 pazienti, di età compresa tra i 3 e gli 8 anni, sono stati trattati con Brineura, 300 mg a settimane alterne. Nello studio 190-201, 23 pazienti sono stati trattati per 48 settimane (1 paziente si è ritirato dopo la Settimana 1 perché impossibilitato a continuare con le procedure dello studio). Il punteggio CLN2 medio al basale è stato di 3,5 (deviazione standard (DS) 1,20) con un range da 1 a 6; non sono stati studiati pazienti con progressione della malattia in fase avanzata (criteri di inclusione: progressione da lieve a moderata della malattia CLN2). Tutti i 23 pazienti hanno completato lo studio 190-201 e continuato nello studio di estensione 190-202 attualmente in corso con somministrazione di Brineura, 300 mg a settimane alterne fino a un massimo di 124 settimane.

I risultati degli studi 190-201 e 190-202 sono stati messi a confronto con quelli di un gruppo di controllo di storia naturale che includeva pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione per gli studi 190-201 e 190-202. I risultati ottenuti dal gruppo di controllo di storia naturale dimostrano che la CLN2 è una malattia neurodegenerativa a rapida progressione con declino prevedibile nelle funzioni motorie e di linguaggio con un tasso medio di declino stimato equivalente a 2 punti ogni 48 settimane.

Gli effetti del trattamento nei pazienti che hanno ricevuto Brineura sono stati valutati utilizzando la scala di rating clinico specifica per la CLN2 e i risultati sono stati confrontati con il declino previsto di 2 punti ogni 48 settimane nel gruppo di controllo di storia naturale. Nello studio 190-201, 20 su 23 pazienti (87%) a cui è stato somministrato Brineura per 48 settimane non hanno evidenziato un declino irreversibile di 2 punti come osservato nella popolazione di pazienti non trattati ($p=0,0002$, test binomiale supponendo $p_0=0,50$). In totale, 15 pazienti su 23 (65%) non hanno evidenziato un declino complessivo nel punteggio CLN2, a prescindere dal punteggio al basale, e 2 di questi 15 pazienti hanno aumentato il proprio punteggio di 1 punto durante il periodo di trattamento. Cinque pazienti hanno evidenziato un decremento di un punto e 3 pazienti un decremento di 2 punti.

Nello studio 190-201, il tasso medio di declino nei pazienti trattati con Brineura, a una dose di 300 mg a settimane alterne, è stato di 0,40 punti ogni 48 settimane. Se confrontati con il tasso di declino atteso in base alla storia naturale, i risultati dello studio sono statisticamente significativi ($p < 0,0001$) (vedere la Tabella 4). Gli effetti del trattamento osservati sono stati considerati clinicamente significativi alla luce della storia naturale della CLN2 non trattata.

Tabella 4: Scala di rating clinico della CLN2 per capacità motorie-linguaggio da 0 a 6 punti: indice di declino su un periodo di 48 settimane (popolazione Intent to Treat (ITT))

Indice di declino (punti/48 settimane) ^a	Totale pazienti (n = 23)	p-valore ^b
Media (DS)	0,40 (0,809) ^c	<0,0001
Mediana	0,00	
Min, Max	-0,88, 2,02	
Limiti IC 95%	0,05, 0,75	

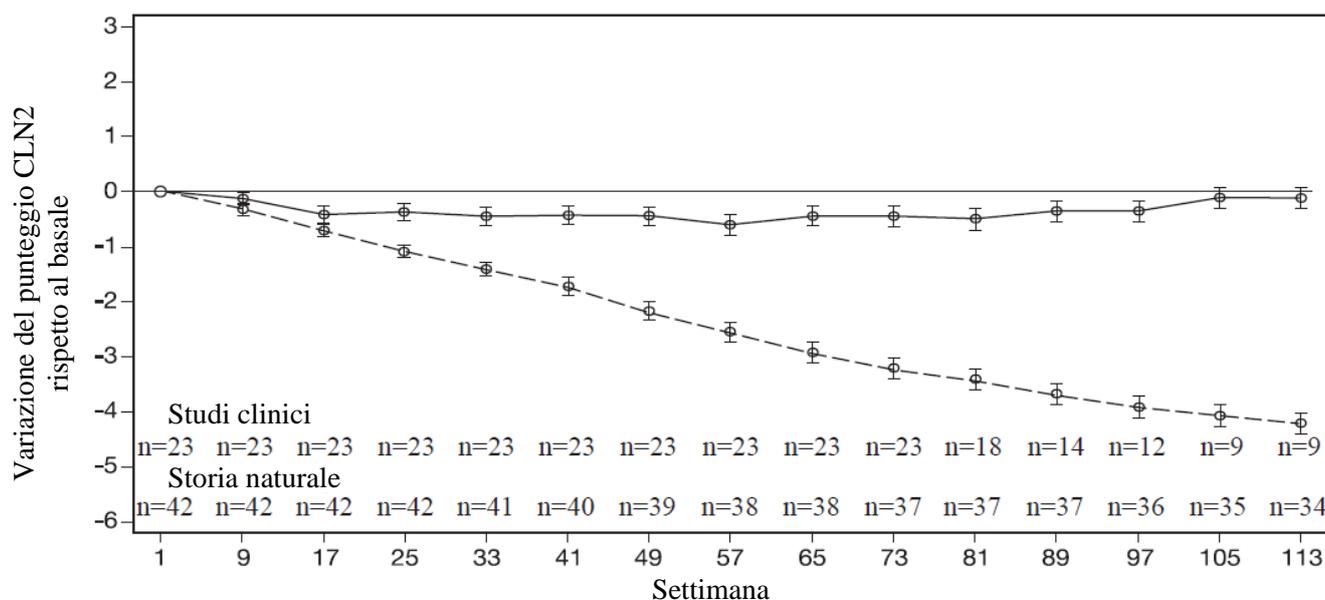
^a Indice di declino del paziente ogni 48 settimane: (punteggio CLN2 al basale – ultimo punteggio CLN2) / (tempo trascorso in unità di 48 settimane)

^b p-valore basato sul T-test a 1 campione che mette a confronto l'indice di declino con il valore 2

^c Valori positivi indicano un declino clinico; valori negativi indicano un miglioramento clinico

Nello studio 190-202 attualmente in corso (dal 3 giugno 2016), l'indice di declino nei pazienti trattati con Brineura rispetto al gruppo di controllo di storia naturale (N=42 pazienti) continua a evidenziare il mantenimento nel tempo degli effetti del trattamento (vedere la Figura 2).

Figura 2: Variazione media del punteggio CLN2 dal basale (Gruppo di controllo di storia naturale vs pazienti trattati con Brineura, 300 mg a settimane alterne)



Le barre verticali rappresentano l'errore standard della media

Linea continua: studi clinici 190-201 e 190-202

Linea tratteggiata: gruppo di controllo di storia naturale 190-901

I punteggi di vista e crisi, quando combinati con il punteggio CLN2 (domini motori e del linguaggio) rimangono stabili. Le misurazioni della volumetria in RM mostrano un tasso di perdita attenuato.

Popolazione pediatrica

È importante iniziare il trattamento nei bambini il prima possibile, sebbene i pazienti di età inferiore a 3 anni non sono stati inclusi nello studio pilota.

Lo studio 190-203 è uno studio clinico in aperto, attualmente in corso che valuta la sicurezza e l'efficacia nei pazienti, dalla nascita ai 18 anni di età. La posologia è stata ricavata sulla base dell'analisi delle differenze nei valori di massa cerebrale per i bambini di età inferiore a 3 anni. I risultati sulla sicurezza ottenuti finora nei pazienti più piccoli sembrano essere in accordo con il

profilo di sicurezza osservato nei bambini più grandi. Al momento, non è disponibile alcuna esperienza clinica con Brineura in bambini di età inferiore a 2 anni (vedere paragrafo 4.8).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Brineura in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica affetta da CLN2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di cerliponase alfa è stata valutata nei pazienti affetti da CLN2 che hanno ricevuto infusioni intracerebroventricolari di 300 mg in 4,5 ore circa a settimane alterne.

Tutti i parametri farmacocinetici sono risultati simili dopo l'infusione iniziale del giorno 1 e dopo le infusioni nella settimana 5 e nella settimana 13, a indicare l'assenza di apparente farmacocinetica da accumulo o dipendente dal tempo di cerliponase alfa nel LCS o nel plasma se somministrato a una dose di 300 mg a settimane alterne. I parametri farmacocinetici nel LCS sono stati valutati in 17 pazienti e riassunti nella Tabella 5 di seguito. Le proprietà farmacocinetiche nel plasma di cerliponase alfa sono state valutate in 13 pazienti e sono state caratterizzati i seguenti valori: un valore T_{max} mediano di 12 ore (dall'inizio dell'infusione), un valore C_{max} medio di 1,39 µg/mL e un valore AUC_{0-t} medio di 24,1 µg-ora/mL. Apparentemente, non sono stati osservati effetti degli ADA del siero o del LCS sulle proprietà farmacocinetiche del plasma o del LCS, rispettivamente.

Tabella 5: Proprietà farmacocinetiche dopo la prima infusione intracerebroventricolare (circa 4 ore di durata) di 300 mg di cerliponase alfa nel LCS

Parametro	LCS (N=17) Media (DS)
T_{max}^* , ora	4,50 [4,25; 5,75]
C_{max} , µg/mL	1.490 (942)
AUC_{0-t} , µg-ora/mL	9.510 (4.130)
V_z , mL	435 (412)
CL, mL/ora	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, ora	7,35 (2,90)

* T_{max} espresso come tempo dall'inizio dell'infusione di circa 4 ore e presentato come mediano [min, max], riscontrato al primo punto temporale di campionamento post infusione.

Distribuzione

Il volume stimato di distribuzione di cerliponase alfa dopo l'infusione intracerebroventricolare di 300 mg ($V_z = 435$ mL) supera il volume LCS tipico (100 mL), a indicare una distribuzione nei tessuti al di fuori del LCS. I rapporti elevati LCS/ plasma in C_{max} e AUC_{0-t} (circa 1.000 and 400, rispettivamente) suggeriscono che la maggior parte del volume di cerliponase alfa somministrato rimane localizzato nel sistema nervoso centrale. Non è atteso che la somministrazione intracerebroventricolare di cerliponase alfa possa provocare concentrazioni terapeutiche nell'occhio grazie a un accesso limitato dal CFS alle cellule interessate della retina e alla presenza di una barriera emato-retinica.

Eliminazione

Cerliponase alfa è una proteina e come tale viene degradata metabolicamente mediante idrolisi peptidica. Di conseguenza, un'eventuale disfunzione epatica non influisce sulle proprietà farmacocinetiche di cerliponase alfa.

L'eliminazione renale di cerliponase alfa è considerata una via di clearance minore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono limitati i dati sulla sicurezza preclinica di cerliponase alfa ottenuti da studi di tossicità a dose singola eseguiti su scimmie e da studi a dose ripetuta eseguiti su un modello di cane bassotto per la ceroidolipofusinosi neuronale infantile classica di tipo 2. Questo modello di malattia è servito principalmente per studiare le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di cerliponase alfa, ma anche per valutare la tossicità della sostanza. Tuttavia, i risultati di questi studi sui bassotti non sono in grado di predire in modo affidabile gli effetti sulla sicurezza per l'uomo, poiché il regime di infusioni di cerliponase alfa era diverso e altamente variabile anche all'interno dello stesso studio a causa di difficoltà riscontrate con i cateteri permanenti e di reazioni di ipersensibilità significative. Inoltre questi studi includevano un numero molto ridotto di animali, la maggior parte dei quali testati con dosi singole, e non prevedevano gruppi di controllo adeguati. Pertanto, lo sviluppo non clinico rispetto alla sicurezza clinica di cerliponase alfa è inconclusivo. Non sono state eseguite ricerche sulla genotossicità, carcinogenicità e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Brineura soluzione per infusione e soluzione di lavaggio

Sodio fosfato bibasico eptaidrato
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Sodio cloruro
Potassio cloruro
Magnesio cloruro esaidrato
Calcio cloruro diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Brineura e la soluzione di lavaggio, una volta scongelati, devono essere utilizzati immediatamente. Il medicinale deve essere prelevato dai flaconcini non aperti, immediatamente prima dell'uso. Se tale uso immediato non è possibile, i flaconcini non aperti di Brineura o della soluzione di lavaggio devono essere conservati in frigorifero (2 °C – 8 °C) e utilizzati entro 24 ore.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata fino a 12 ore a temperatura ambiente (19 °C – 25 °C). Da un punto di vista microbiologico, i flaconcini aperti o il medicinale contenuto nelle siringhe deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità esclusiva dell'utente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore in posizione verticale (-25 °C – -15 °C).
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Trasporto dei flaconcini

Trasportare e distribuire congelati (-85 °C – -15 °C).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Brineura soluzione per infusione e soluzione di lavaggio

Flaconcino (vetro tipo I) con un tappo (gomma butilica), una capsula a strappo (polipropilene) e una ghiera (alluminio). Brineura è riconoscibile da una capsula a strappo verde mentre la soluzione di lavaggio presenta una capsula a strappo gialla.

Confezione:

Ogni confezione contiene due flaconcini, ciascuno contenente 150 mg di cerliponase alfa in 5 mL di soluzione per infusione e un flaconcino, contenente 5 mL di soluzione di lavaggio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Brineura deve essere somministrato con i componenti di infusione indicati per risultare chimicamente e fisicamente compatibile con la somministrazione di Brineura e della soluzione di lavaggio. Per somministrare Brineura devono essere utilizzati i dispositivi di accesso intracerebroventricolare con marchio CE e i componenti monouso elencati di seguito o equivalenti.

Brineura è compatibile con dispositivi di accesso intracerebroventricolare costituiti da una cupola in silicone con una base in acciaio inossidabile o polipropilene collegata a un catetere in silicone.

Brineura è compatibile con componenti di infusione monouso in PVC, PVC (non DHPE), polietilene, polietersolfone (PES), polipropilene (PP) e PTFE.

Preparazione per la somministrazione di Brineura e della soluzione di lavaggio

Per la corretta somministrazione di Brineura e della soluzione di lavaggio, sono richiesti i seguenti componenti (non forniti) (vedere la Figura 1 al paragrafo 4.2). Tutti i componenti di infusione devono essere sterili. Brineura e la soluzione di lavaggio sono forniti e conservati congelati (vedere paragrafo 6.4).

- Una pompa per siringa programmabile con appropriato intervallo di erogazione, accuratezza nella velocità di erogazione e allarmi per uso non corretto o occlusione. La pompa deve essere programmabile per erogare il medicinale a una velocità costante di 2,5 mL/ora.
- Due siringhe monouso compatibili con la pompa. Si raccomanda un volume della pompa da 10 a 20 mL.
- Due aghi per siringhe ipodermici monouso (21 G, 25,4 mm).
- Un set per infusione monouso. Se necessario è possibile aggiungere una prolunga. Si raccomanda una lunghezza da 150 cm a 206 cm (non superare i 400 cm) e un diametro interno di 0,1 cm.
- È richiesto un filtro in linea da 0,2 µm, che può essere integrato al set di infusione. Il filtro in linea deve essere posizionato il più vicino possibile all'ago della porta.
- Un ago della porta non carotante con calibro 22 o inferiore e una lunghezza raccomandata di 16 mm. Fare riferimento alle raccomandazioni del produttore del dispositivo di accesso intracerebroventricolare per l'ago della porta.
- Una siringa monouso sterile vuota (per il prelievo di LCS per verificare la pervietà).

Scongellare Brineura e la soluzione di lavaggio

Scongellare i flaconcini di Brineura e il flaconcino della soluzione di lavaggio a temperatura ambiente per circa 60 minuti. **Non** scongelare o riscaldare i flaconcini in altri modi. **Non** agitare i flaconcini. Durante lo scongelamento è possibile notare la presenza di condensa. Si raccomanda di scongelare i flaconcini fuori dalla confezione.

Brineura e la soluzione di lavaggio devono essere scongelati e utilizzati immediatamente (vedere paragrafo 6.3).

Non ricongelare i flaconcini né congelare le siringhe contenenti Brineura o la soluzione di lavaggio.

Ispezionare i flaconcini di Brineura e della soluzione di lavaggio scongelati

Ispezionare i flaconcini per assicurarsi che siano completamente scongelati. L'aspetto della soluzione di Brineura deve essere da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro. I flaconcini di Brineura possono contenere in alcuni casi fibre finissime traslucide o particelle opache. Queste particelle che vengono prodotte naturalmente sono il cerliponase alfa. Queste particelle vengono rimosse mediante il filtro in linea da 0,2 µm senza che ciò pregiudichi la purezza e l'efficacia di Brineura.

La soluzione di lavaggio può contenere particelle che si dissolvono quando il flaconcino viene completamente scongelato. L'aspetto della soluzione di lavaggio deve essere limpido e incolore.

Non utilizzare se le soluzioni presentano alterazione del colore o se contengono altre particelle di origine non definita.

Prelevare Brineura

Apporre su una siringa sterile non utilizzata l'etichetta "Brineura" e inserirvi un ago. Rimuovere la capsula verde a strappo dai flaconcini di Brineura. Adottando una tecnica asettica, prelevare il volume della soluzione di Brineura in base alla dose richiesta (vedere la Tabella 1 al paragrafo 4.2) con la siringa sterile che riporta l'etichetta "Brineura". Non diluire Brineura. Non miscelare Brineura con altri farmaci. Smaltire l'ago e i flaconcini vuoti in base alla normativa locale.

Prelevare la soluzione di lavaggio

Determinare il volume di soluzione di lavaggio necessario per assicurare la completa somministrazione di Brineura ai ventricoli cerebrali. Calcolare il volume di lavaggio aggiungendo il volume di priming per tutti i componenti di infusione, incluso il dispositivo di accesso intracerebroventricolare.

Apporre su una siringa sterile non utilizzata l'etichetta "soluzione di lavaggio" e inserirvi un ago. Rimuovere la capsula gialla a strappo dal flaconcino della soluzione di lavaggio. Adottando una tecnica asettica, prelevare il volume richiesto della soluzione di lavaggio dal flaconcino utilizzando la siringa nuova sterile che riporta l'etichetta "soluzione di lavaggio". Smaltire l'ago e il flaconcino con la soluzione rimanente in base alla normativa locale.

Smaltimento

I farmaci non utilizzati o i materiali di scarto devono essere smaltiti in base alla normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO)

EU/1/17/1192/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 maggio 2017
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility,
46 Galli Drive, Novato
94949,
Stati Uniti

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irlanda

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Brineura in ciascuno Stato membro (SM), il Titolare dell’Autorizzazione all’immissione in commercio (Titolare dell’AIC) deve fornire il proprio consenso in merito al contenuto e al formato dei materiali educativi, tra cui i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e tutti gli altri aspetti del programma, all’Autorità nazionale competente (ANC). Il Titolare dell’AIC deve assicurare che in ogni SM in cui Brineura sia commercializzato, tutti gli operatori sanitari che si prevede siano coinvolti nella gestione/somministrazione del prodotto siano provvisti di un programma educativo (ossia, una guida alla posologia e alla somministrazione), volto a prevenire e/o ridurre l’importante rischio identificato di problemi correlati al dispositivo (infezione/blocco/dislocazione), contenente informazioni riguardanti:

- come conservare Brineura;
- le complicazioni correlate al dispositivo (ad esempio, infezioni, perdite e/o guasto del dispositivo; l’integrità del dispositivo deve essere confermata da un neurochirurgo);
- come preparare Brineura e la soluzione di lavaggio;
- una descrizione dettagliata passo a passo dell’infusione intracerebroventricolare di Brineura e della somministrazione della soluzione di lavaggio (fornita dopo il completamento dell’infusione di Brineura);
- come monitorare i pazienti che ricevono Brineura.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA’ POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all’immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell’articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): Studio 190-504. Allo scopo di valutare la sicurezza a lungo termine di cerliponase alfa, compresa la comparsa di gravi reazioni di ipersensibilità e reazioni anafilattiche, il titolare dell’AIC deve presentare i risultati di uno studio sulla base di un’adeguata fonte di dati derivanti da un registro di pazienti affetti da ceroidolipofuscinosi neuronale di tipo 2 (CLN2).	Rapporti annuali da presentare nell’ambito della rivalutazione e annuale
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): Studio 190-203. Allo scopo di valutare ulteriormente l’efficacia del trattamento in termini di ritardo nella progressione della CLN2 con declino clinico nelle funzioni motorie e di linguaggio e per valutare ulteriormente la sicurezza e la tollerabilità di cerliponase alfa, il titolare dell’AIC presenterà i risultati dello studio 190-203, in cui almeno 5 pazienti dovranno avere età inferiore a 2 anni.	Febbraio 2023

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFENZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Brineura 150 mg soluzione per infusione
cerliponase alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ciascun flaconcino di Brineura contiene 150 mg di cerliponase alfa in 5 mL di soluzione (30 mg/mL)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti di Brineura e della soluzione di lavaggio
Sodio fosfato bibasico eptaidrato;
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato;
Sodio cloruro;
Potassio cloruro;
Magnesio cloruro esaidrato;
Calcio cloruro diidrato;
Acqua per preparazioni iniettabili.

Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione
150 mg/5 mL
Due flaconcini da 5 mL di Brineura soluzione per infusione
Un flaconcino da 5 mL di soluzione di lavaggio

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Monouso
Scongellare a temperatura ambiente e utilizzare immediatamente.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso intracerebroventricolare

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

I flaconcini aperti e il prodotto nelle siringhe devono essere usati immediatamente. I tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità esclusiva dell'utente.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in congelatore in posizione verticale (-25 °C – -15 °C).
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Trasportare e distribuire congelato (-85 °C – -15 °C).

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1192/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
FLACONCINO (Brineura soluzione per infusione)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Brineura 150 mg soluzione per infusione
cerliponase alfa
Uso intracerebroventricolare

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Fare riferimento al foglietto illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

150 mg/5 mL

6. ALTRO

Scongelare prima dell'uso.
Somministrare Brineura prima della soluzione di lavaggio.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI
PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI
FLACONCINO (soluzione di lavaggio)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Soluzione di lavaggio per Brineura
Usò intracerebroventricolare

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 mL

6. ALTRO

Scongellare prima dell'uso.
Somministrare la soluzione di lavaggio dopo Brineura.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Brineura 150 mg soluzione per infusione cerliponase alfa

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che lei o il bambino prenda questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se lei o il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Brineura e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere o dare Brineura al bambino
3. Come usare Brineura
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Brineura
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Brineura e a cosa serve

Brineura contiene il principio attivo cerliponase alfa, che appartiene a un gruppo di medicinali conosciuti come farmaci per terapia enzimatica sostitutiva. Viene utilizzato per trattare pazienti affetti da ceroidolipofuscinosi neuronale di tipo 2 (CLN2), conosciuta anche come carenza di tripeptidil-peptidasi 1 (TPP-1).

Le persone affette da CLN2 non presentano un enzima chiamato TPP1 oppure questo è presente ma in quantità ridotta e ciò causa un accumulo di sostanze chiamate materiali di accumulo lisosomiale. Nelle persone affette da CLN2, tali sostanze si accumulano in alcune parti del corpo, principalmente nel cervello.

Come funziona Brineura

Questo medicinale sostituisce l'enzima mancante, TPP1, riducendo il fenomeno di accumulo lisosomiale. Questo medicinale consente di rallentare la progressione della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere o dare Brineura al bambino

Non usi Brineura

- Se lei o il bambino avete manifestato reazioni allergiche gravi a cerliponase alfa o qualsiasi altro componente del medicinale (paragrafo 6) e le reazioni si manifestano nuovamente quando cerliponase alfa viene assunto nuovamente.
- Se lei o il bambino avete un dispositivo impiantato per drenare liquido in eccesso dal cervello.
- Se lei o il bambino avete presentato sintomi di infezione del dispositivo o manifestate problemi con il dispositivo. Il medico può decidere di continuare il trattamento una volta che l'infezione o il problema sono stati risolti.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Brineura.

- Lei o il bambino potreste manifestare problemi con il dispositivo impiantato utilizzato durante il trattamento con Brineura (vedere il paragrafo 4 relativo ai possibili effetti indesiderati), inclusi infezioni o un guasto del dispositivo. I segni che indicano che lei o il bambino potreste avere un'infezione includono febbre, mal di testa, rigidità del collo, fotosensibilità, nausea, vomito e alterazione dello stato mentale. I segni di problemi del dispositivo includono gonfiore, arrossamento del cuoio capelluto, perdita di liquido dal dispositivo e gonfiore del cuoio capelluto. Il trattamento può essere interrotto se il dispositivo deve essere sostituito o finché l'infezione non è risolta. Entro 4 anni di utilizzo, potrebbe essere necessaria la sostituzione del dispositivo di accesso, il medico valuterà se sia necessario. Per eventuali domande sul dispositivo, si rivolga al medico.
- È possibile che si verifichino reazioni allergiche potenzialmente fatali (reazioni anafilattiche) con questo medicinale. Sarà compito del medico controllare lei o il bambino per escludere la presenza di sintomi di reazioni allergiche potenzialmente fatali, quali orticaria, prurito o arrossamento, labbra, lingua e/o ugola gonfie, brividi, ritmo cardiaco accelerato, dispnea, raucedine, segni blu intorno alle punte delle dita o alle labbra, ipotonia, sincope, diarrea o incontinenza. Se si verificano questi sintomi, si rivolga immediatamente al medico.
- Il medico misurerà frequenza cardiaca, pressione sanguigna, frequenza respiratoria e temperatura del paziente o del bambino prima, durante e dopo il trattamento. Il medico può decidere di monitorare ulteriormente questi parametri, se necessario.
- Il medico eseguirà un ECG ogni 6 mesi per escludere la presenza di anomalie. Se lei o il bambino avete una storia clinica di problemi cardiaci, il medico o l'infermiere controlleranno l'attività cardiaca durante ogni infusione.
- Il medico può inviare campioni di liquido cerebrale per escludere la presenza di infezioni.
- Questo medicinale non è stato somministrato a pazienti con malattia in fase avanzata all'inizio del trattamento o nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Il medico determinerà se il trattamento con Brineura sia appropriato per lei/il bambino.

Altri medicinali e Brineura

Informi il medico se lei o il bambino state assumendo, avete recentemente assunto o potreste assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Non deve sottoporsi a un trattamento con questo medicinale durante la gravidanza se non chiaramente necessario. Non è noto se questo medicinale possa causare danni al feto.

Non deve sottoporsi a un trattamento con questo medicinale se sta allattando al seno. Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno.

Non è noto se questo medicinale abbia effetto sulla fertilità nell'uomo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se questo medicinale abbia effetti sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Si rivolga al suo medico.

Brineura contiene sodio e potassio

Questo medicinale contiene 17,4 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per flaconcino. Questo equivale a 0,87% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

3. Come usare Brineura

Il paziente o il bambino dovranno essere sottoposti a un intervento chirurgico per impiantare il dispositivo per la somministrazione di questo medicinale. Questo dispositivo permette al medicinale di raggiungere una parte specifica del cervello.

Questo medicinale deve essere somministrato esclusivamente in una struttura sanitaria, da un medico competente nella somministrazione di medicinali per via intracerebroventricolare (infusione di liquidi nel cervello).

Questo medicinale non è stato somministrato in pazienti di età inferiore a 2 anni o di età superiore a 8 anni (all'inizio dello studio clinico). È disponibile una limitata esperienza in alcuni pazienti di età 2 anni.

La dose raccomandata di questo medicinale varia in base all'età del paziente e deve essere somministrata a settimane alterne secondo lo schema seguente:

- dalla nascita a < 6 : 100 mg
- da 6 mesi a < 1 anno: 150 mg
- da 1 anno a < 2 anni: 200 mg (prime 4 dosi), 300 mg (tutte le altre dosi)
- \geq 2 anni: 300 mg

Il medico può aggiustare la dose o l'intervallo di tempo in cui viene somministrato il medicinale, nel caso in cui l'infusione non dovesse essere tollerata, in presenza di una reazione allergica o di un possibile incremento della pressione cerebrale.

Il medicinale viene infuso lentamente attraverso il dispositivo impiantato. Una volta somministrato il medicinale, viene eseguita una seconda infusione, in tempi più brevi, di una soluzione che ha lo scopo di spingere i residui di Brineura fuori dal dispositivo di infusione in modo che venga erogata al cervello tutta la dose prevista. Questo medicinale e la soluzione verranno somministrati entro un arco di tempo compreso tra 2 e 4 ore e 30 minuti secondo la dose prevista per il paziente o il bambino. Il medico può diminuire la dose o la velocità dell'infusione in base alla risposta durante il trattamento.

Prima di ogni trattamento con questo medicinale, il medico può somministrare a lei o al bambino, dei medicinali quali gli antipiretici in caso di febbre o gli antistaminici per trattare reazioni allergiche in modo da ridurre gli effetti indesiderati che possono manifestarsi durante o subito dopo ogni trattamento.

Se ha dubbi riguardo l'uso del medicinale, consulti il medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati seguenti, si rivolga immediatamente al medico o all'infermiere.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- convulsioni (crisi convulsive)
- reazioni durante l'assunzione del medicinale o subito dopo, quali orticaria, prurito o arrossamento, labbra, lingua e/o ugola gonfie, respiro corto, raucedine, segni blu intorno alle punte delle dita o alle labbra, riduzione del tono muscolare, perdita di coscienza o incontinenza.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- infezioni batteriche correlate all'uso del dispositivo
- reazione allergica grave (reazioni anafilattiche).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- infiammazione cerebrale (meningite) dovuta a un'infezione correlata al dispositivo.

Questo medicinale può causare altri effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- febbre
- vomito
- irritabilità
- mal di testa
- aumento o diminuzione dei livelli di proteine nel liquido cerebrale rilevato dal monitoraggio di laboratorio
- risultati dell'elettrocardiogramma (ECG) anormali
- aumento delle cellule nel fluido spinale rilevato dal monitoraggio di laboratorio
- infezioni al naso o alla gola (raffreddore)
- problema correlato all'ago (l'ago di infusione si distacca dal dispositivo impiantato).

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- battito cardiaco rallentato
- il dispositivo non funziona correttamente a causa di un blocco rilevato durante la preparazione per l'infusione
- dolore
- eritema
- orticaria
- testa cadente (il mento arriva a sfiorare il torace)
- mal di stomaco
- perdita del dispositivo
- vesciche sulla bocca o la lingua
- gonfiore o rossore delle palpebre e della parte bianca dell'occhio (congiuntivite)
- nervosismo
- disturbi a stomaco e intestino.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- dispositivo spostato e che non funziona correttamente al momento della preparazione per l'infusione.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Brineura

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sui flaconcini e sulla scatola dopo il simbolo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in congelatore in posizione verticale (-25 °C – -15 °C). Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Trasportare e distribuire congelato (-85 °C – -15 °C).

Brineura e la soluzione di lavaggio scongelati devono essere utilizzati immediatamente. Il medicinale deve essere prelevato da flaconcini chiusi, immediatamente prima dell'uso. Se l'uso immediato non è possibile, i flaconcini chiusi di Brineura e soluzione di lavaggio devono essere conservati in frigorifero (2 °C – 8 °C) e utilizzati entro 24 ore.

La stabilità in uso chimica e fisica è stata dimostrata per un massimo di 12 ore a temperatura ambiente (19 °C – 25 °C). Da un punto di vista microbiologico, flaconcini o prodotto nelle siringhe aperti devono essere utilizzati immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono di responsabilità esclusiva dell'utente.

Il medico o il farmacista sono responsabili della conservazione di Brineura e dello smaltimento corretto di flaconcini di prodotto non utilizzati.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Brineura

- Il principio attivo è cerliponase alfa. Ogni flaconcino di Brineura contiene 150 mg di cerliponase alfa in 5 mL di soluzione. Ogni mL di soluzione per infusione contiene 30 mg di cerliponase alfa.
- Gli altri ingredienti di Brineura soluzione per infusione e della soluzione di lavaggio sono: sodio fosfato bibasico eptaidrato, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, sodio cloruro, potassio cloruro, magnesio cloruro esaidrato, calcio cloruro diidrato, acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 “Brineura contiene sodio e potassio”).

Descrizione dell'aspetto di Brineura e contenuto della confezione

Brineura e la soluzione di lavaggio solo soluzioni per infusione. La soluzione per infusione di Brineura ha un aspetto da limpido a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro, e può contenere fibre finissime traslucide o particelle opache. La soluzione di lavaggio ha un aspetto limpido e incolore.

Confezione: ogni confezione contiene due flaconcini di Brineura soluzione per infusione e un flaconcino di soluzione di lavaggio, ciascuno contenente 5 mL di soluzione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlanda

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

ALLEGATO IV
MOTIVAZIONI PER UN ULTERIORE RINNOVO

Motivazioni per un ulteriore rinnovo

Sulla base dei dati divenuti disponibili dal rilascio dell'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio, il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio di Brineura resti positivo, ma ritiene necessario un ulteriore rinnovo per i seguenti motivi:

Nel quadro dell'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio rilasciata in circostanze eccezionali, è stato adottato uno studio di efficacia post-autorizzativo (studio 190-203) come obbligo specifico (SOB). È necessaria una valutazione approfondita della totalità dei dati al momento della presentazione della relazione dello studio clinico finale, in particolare una valutazione approfondita dei dati di efficacia e sicurezza per i pazienti di età < 2 anni. Ciò includerà l'appropriatezza delle attuali raccomandazioni posologiche in merito all'efficacia e alla sicurezza nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età), tenuto conto dei dati farmacocinetici disponibili.

Si richiede un secondo rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio a causa di un obbligo specifico non assolto, ovvero uno studio di efficacia post-autorizzativo non completato, lo studio 190-203.