

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Brineura 150 mg soluzzjoni għal infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' Brineura fih 150 mg ta' cerliponase alfa\* f'5 ml ta' soluzzjoni.

Kull ml ta' soluzzjoni għal infużjoni fih 30 mg ta' cerliponase alfa.

\*Prodott fiċ-ċelluli mammiferi tal-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż.

### Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kunjett fih 17.4 mg ta' sodium f'kull 5 ml ta' soluzzjoni.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għal infużjoni.

Soluzzjoni ċara għal kemxejn opalexxenti u bla kulur sa safra ċara, li xi drabi jkun fiha ftit fibri translucidi rqaq jew particelli opaki.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Brineura huwa indikat għall-kura tal-marda ta' neurocal ceroid lipofuscinosis tat-tip 2 (CLN2), magħrufa wkoll bħala defićjenza ta' tripeptidyl peptidase 1 (TPP1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Brineura jrid jingħata biss minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'għarfien fl-għoti intracerebroventrikulari f'ambjent ta' kura tas-saħħa.

### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi ta' 300 mg cerloponase alfa mogħtija darba ġimġha iva u ġimġha le b'infużjoni intracerebroventrikulari.

F'pazjenti f'età ta' inqas minn sentejn, dozi iktar baxxi huma rakkomandati, ara s-sezzjoni dwar il-popolazzjoni pedjatrika.

Trattament ta' qabel il-kura ta' pazjenti b'antihistamines bi jew mingħajr antipiretiċi hija rakkomandata minn bejn 30 sa 60 minuta qabel il-bidu tal-infużjoni.

It-tkomplija ta' kura fit-tul għandha tkun suġġetta għal evalwazzjoni klinika regolari jekk il-benefiċċji huma meqjusa li jisbqu r-riskji potenzjali għal pazjenti individwali.

#### *Aġġustamenti fid-doża*

Jaf ikun hemm bżonn konsiderazzjoni għal aġġustamenti fid-doża għal pazjenti li jistgħu ma jittollerawx l-infużjoni. Id-doża tista' titnaqqas b'50% u/jew ir-rata ta' infużjoni titnaqqas għal rata inqas mgħaġġla.

Jekk l-infużjoni tiġi interrotta minhabba reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, għandha terġa' tinbeda b'madwar nofs ir-rata ta' infużjoni inizjali li kkawżat ir-reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

L-infużjoni għandha tiġi interrotta u/jew ir-rata mnaqqsa f'pazjenti, li skont il-ġudizzju tat-tabib kuranti għandhom zieda possibbli ta' pressjoni intrakranjali matul l-infużjoni hekk kif issuġġerita minn sintomi bħal uġiġħ ta' ras, dardir, rimettar, jew stat mentali mnaqqas. Dawn il-prekawzjonijiet għandhom importanza partikolari f'pazjenti ta' taħt it-3 snin,

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Brineura fit-tfal f'età ta' inqas minn 3 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa. Hemm *data* limitata disponibbli għal tfal ta' sentejn u ma hemm l-ebda *data* klinika disponibbli għal tfal ta' taħt is-sentejn (ara sezzjoni 5.1). Il-pożoloġija proposta fi tfal ta' taħt is-sentejn ġiet stmata abbażi tal-massa tal-moħħ.

Il-kura bi Brineura ġiet mibdija fi tfal ta' bejn is-sentejn u t-tmien snin fi studji kliniċi. Hemm *data* limitata f'pazjenti ikbar minn 8 snin. Il-kura għandha tkun ibbażata fuq il-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent individwali hekk kif ivalutata mit-tabib.

Il-pożoloġija magħżula għall-pazjenti hija bbażata fuq l-età fi żmien il-kura u għandha tiġi aġġustata skont il-htieġa (ara Tabella 1). F'pazjenti f'età ta' inqas minn 3 snin, id-doża rakkomandata hija konformi mal-pożoloġija użata fl-istudju kliniku li għaddej 190-203 (ara sezzjoni 5.1).

**Tabella 1: Doża u volum ta' Brineura**

<b>Gruppi tal-età</b>	<b>Doża totali mogħtija ġimgħa iva u ġimgħa le (mg)</b>	<b>Volum ta' soluzzjoni ta' Brineura (ml)</b>
Twelid sa < 6 xhur	100	3.3
6 xhur sa < sena	150	5
Sena sa < sentejn	200 (l-ewwel 4 doži) 300 (doži sussegwenti)	6.7 (l-ewwel 4 doži) 10 (doži sussegwenti)
Sentejn u ikbar	300	10

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu intracerebroventrikulari.

*Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali*

Teknika asettika trid tiġi strettament osservata matul il-preparazzjoni u l-ġhoti.

Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ (flushing solution) għandhom jingħataw biss permezz tar-rota intracerebroventrikulari. Kull kunjett ta' Brineura u soluzzjoni għat-tlaħliħ huwa intiz għal użu ta' darba biss.

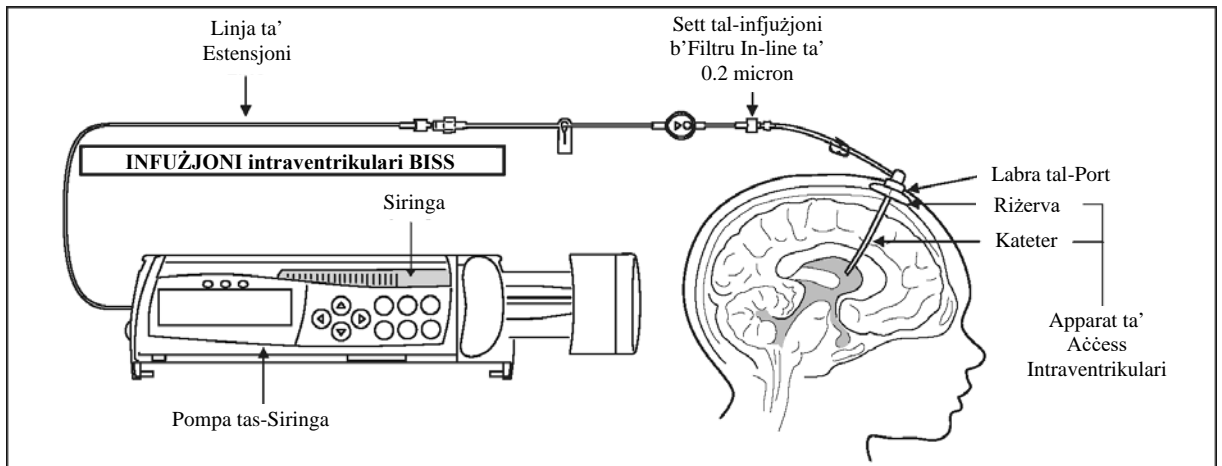
Brineura jingħata fil-fluwidu ċerebrospinali (CSF) b'infużjoni permezz ta' riżerva impjantata b'mod kirurġiku u kateter (apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari). L-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari għandu jiġi impjantat qabel l-ewwel infużjoni. L-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari impjantat għandu jkun adatt għall-aċċess tal-ventrikoli ċerebrali għall-ġhoti terapewtiku.

Wara l-infużjoni ta' Brineura, ammont ikkalkulat ta' soluzzjoni għat-tlahliħ għandha tintuża sabiex tlahlaħ il-komponenti tal-infużjoni inkluż l-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari sabiex jingħata b'mod shiħ il-prodott mediċinali u jinżamm in-nuqqas ta' ostakolu għall-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari (ara sezzjoni 6.6). Kunjetti ta' Brineura u soluzzjoni għat-tlahliħ għandhom jitniżżlu mill-friża qabel l-ġhoti. Ir-rata ta' infużjoni tal-prodott mediċinali u s-soluzzjoni għat-tlahliħ hija ta' 2.5 ml/sieġha. L-ammont ta' ħin ta' infużjoni komplut, inkluż il-prodott mediċinali u s-soluzzjoni għat-tlahliħ meħtieġa, huwa ta' madwar 2 sa 4.5 sigħat, skont id-doża u l-volum mogħtija.

#### *Infużjoni intraċerebroventrikulari ta' Brineura*

Agħti Brineura **qabel** s-soluzzjoni għat-tlahliħ.

1. Immarka l-linja tal-infużjoni bi "Għal infużjoni intraċerebroventrikulari biss".
2. Qabbad is-siringa mimlija bi Brineura mal-linja ta' estensjoni, jekk uzata, jew inkella qabbad is-siringa mas-sett tal-infużjoni. Is-sett tal-infużjoni għandu jkun attrezzat b'filtru inline ta' 0.2 µm. Ara Figura 1.
3. Ipprajmja l-komponenti tal-infużjoni bi Brineura.
4. Spezzjona l-qorriegħa għal sinjali ta' tnixxija jew falliment tal-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari u għal infezzjonijiet potenzjali. Tagħtix Brineura jekk hemm sinjali u sintomi ta' tnixxija tal-apparat, falliment tal-apparat, jew infezzjoni relatata mal-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari akuti (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).
5. Ipprepara l-qorriegħa għall-infużjoni intraċerebroventrikulari b'teknika asettika skont l-istandards tal-kura tal-istituzzjoni.
6. Dahħal il-labra tal-port fl-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari.
7. Qabbad siringa sterili vojta separata (mhux ikbar minn 3 ml) mal-labra tal-port. Iġbed 0.5 ml sa 1 ml ta' CSF sabiex tiċċekkja li m'hemmx ostakolu għall-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari.
  - **Tirritornax CSF lura fl-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari.** Kampjuni ta' CSF għandhom jintbagħtu regolarment għall-monitoraġġ ta' infezzjoni (ara sezzjoni 4.4).
8. Qabbad is-sett tal-infużjoni mal-labra tal-port (ara Figura 1).
  - Issigura l-komponenti skont l-istandards tal-kura tal-istituzzjoni.
9. Poġġi s-siringa li fiha Brineura fil-pompa tas-siringa u pprogramma l-pompa sabiex tagħti infużjoni b'rata ta' 2.5 ml kull sieġha.
  - Ipprogramma l-allarmi tal-pompa sabiex idoqqu fil-konfigurazzjonijiet l-iktar sensittivi għal-limiti ta' pressjoni, rata, u volum. Ara l-manwal tat-tħaddim tal-manifattur tal-pompa tas-siringa għal iktar dettalji.
  - **Tagħtix bhala bolus jew manwalment.**
10. Ibda l-infużjoni ta' Brineura b'rata ta' 2.5 ml kull sieġha.
11. Kull tant ħin iċċekkja s-sistema ta' infużjoni matul l-infużjoni għal sinjali ta' tnixxija jew falliment tal-ġhoti.
12. Ivverifika li s-siringa bi Brineura fil-pompa tas-siringa hija vojta wara li l-infużjoni tkun kompluta. Aqla' u neħhi s-siringa vojta mill-pompa u ddiskonnetti minn mat-tubing. Armi s-siringa vojta kif jitolbu l-lijijiet lokali.



**Figura 1: Set up tas-sistema għall-infużjoni**

### *Infużjoni intracerebroventrikulari tas-soluzzjoni għat-tlaħliħ*

Agħti s-soluzzjoni għat-tlaħliħ pprovduta **wara** li l-infużjoni ta' Brineura tkun kompluta.

1. Qabbad is-siringa li fiha l-volum ikkalkulat ta' soluzzjoni għat-tlaħliħ għall-komponenti tal-infużjoni (ara sezzjoni 6.6).
2. Poġġi s-siringa li fiha s-soluzzjoni għat-tlaħliħ fil-pompa tas-siringa u pprogramma l-pompa sabiex tagħti infużjoni b'rata ta' 2.5 ml kull siegħa.
  - Ipprogramma l-allarmi tal-pompa sabiex idoqqu fil-konfigurazzjonijiet l-iktar sensittivi għal-limiti ta' pressjoni, rata, u volum. Ara l-manwal tat-thaddim tal-manifattur tal-pompa tas-siringa għal iktar dettalji.
  - **Tagħtix bħala bolus jew manwalment.**
3. Ibda l-infużjoni tas-soluzzjoni għat-tlaħliħ b'rata ta' 2.5 ml kull siegħa.
4. Spezzjona b'mod perjodiku l-komponenti tal-infużjoni matul l-infużjoni għal sinjali ta' tnixxija jew falliment tal-apparat.
5. Ivverifika li s-siringa bis-"soluzzjoni għat-tlaħliħ" fil-pompa tas-siringa hija vojta wara li l-infużjoni tkun kompluta. Aqla' u nehhi s-siringa vojta mill-pompa u ddiskonnetti minn mal-linja ta' infużjoni.
6. Nehhi l-labra tal-port. Applika pressjoni b'mod delikat u orbot is-sit ta' infużjoni skont l-istandards tal-kura tal-istitutzzjoni.
7. Armi l-komponenti tal-infużjoni, labar, soluzzjonijiet mhux użati u materjali oħra ta' skart kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Għall-istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni qabel l-għoti ta' Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Reazzjoni anafilattika ta' periklu għall-hajja għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1, jekk l-għoti mill-ġdid ma jkunx ta' success (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'CLN2 b'shunts ventrikulo-peritonjali.

Brineura ma jridx jingħata sakemm ikun hemm sinjali ta' tnixxija tal-apparat, falliment tal-apparat, jew infezzjoni relatata mal-apparat ta' access intracerebroventrikulari akuti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

## Komplikazzjonijiet relatati mal-apparat

Brineura jrid jinghata permezz ta' teknika asettika sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni. Kienu osservati infezzjonijiet relatati mal-apparat ta' aċċess intracerebroventrikulari, inkluż infezzjonijiet sottokliniċi u meningite f'pazjenti kkurati bi Brineura (ara sezzjoni 4.8). Il-meningite jista' jwassal għas-sintomi li ġejjin: deni, uġiġh ta' ras, ebusija fl-għonq, sensittività għad-dawl, dardir, rimettar, u bidla fl-istat mentali. Kampjuni ta' CSF għandhom jintbagħtu regolarment għall-ittestjar sabiex jiġu maqbuda infezzjonijiet tal-apparat sottokliniku. Fl-istudji kliniċi, ingħataw antibijotiċi, l-apparat ta' aċċess intracerebroventrikulari ġie ssostitwit, u l-kura bi Brineura tkomplet.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jispezzjonaw il-qorriegħa għall-integrità tal-ġilda sabiex jiġi żgurat li l-apparat ta' aċċess intracerebroventrikulari mhuwiex kompromess qabel kull infużjoni. Sinjali komuni ta' tnixxija tal-apparat u falliment tal-apparat jinkludu neġħa, eritema tal-qorriegħa, ħruġ ta' fluwidu, jew imbuzzar tal-qorriegħa madwar jew fuq l-apparat ta' aċċess intracerebroventrikulari. Madankollu, dawn is-sinjali jistgħu wkoll isehħu fil-kuntest ta' infezzjonijiet relatati mal-apparat.

Inspezzjoni tas-sit ta' infużjoni u ċċekkjar tan-nuqqas ta' ostakolu għandhom isehħu sabiex jiġu determinati tnixxija u/jew falliment tal-apparat ta' aċċess intracerebroventrikulari qabel il-bidu ta' infużjoni ta' Brineura (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). Is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjonijiet relatati mal-apparat jistgħu ma jkunux apparenti, għalhekk, il-kampjuni ta' CSF għandhom jintbagħtu regolarment għall-ittestjar sabiex jiġu maqbuda infezzjonijiet tal-apparat sottokliniku. Konsultazzjoni ma' newrokirurgu taf tkun meħtieġa sabiex tiġi kkonfermata l-integrità tal-apparat. Trattament ta' Brineura għandu jiġi mwaqqaf f'każijiet ta' falliment tal-apparat u jaf ikun meħtieġ tibdil tal-apparat ta' aċċess qabel infużjonijiet sussegwenti.

Id-degradazzjoni materjali tal-kompartiment għar-riserva tal-apparat ta' aċċess intracerebroventrikulari sseħħ wara perjodi fit-tul ta' użu, skont ir-riżultati preliminari tal-ittestjar benchtop u kif osservat fil-provi kliniċi b'madwar 4 snin ta' użu. F'żewġ każijiet kliniċi, l-apparati ta' aċċess intracerebroventrikulari ma wrewx sinjali ta' falliment fil-ħin tal-infużjoni; madankollu, wara t-tneħħija, id-degradazzjoni materjali tal-apparati kienet tidher u kienet konsistenti mad-dejta mill-ittestjar benchtop tal-apparati ta' aċċess intracerebroventrikulari. L-apparati ta' aċċess kienu mibdula u l-pazjenti komplew il-kura b'Brineura. Is-sostituzzjoni tal-apparat ta' aċċess għandha tiġi kkunsidrata qabel 4 snin ta' għoti regolari ta' Brineura, madankollu għandu dejjem jiġi żgurat li l-mezz ta' aċċess intracerebroventrikulari qed jintuża skont id-dispożizzjonijiet tal-manifattur tat-tagħmir mediku rispettiv.

F'każ ta' komplikazzjonijiet relatati mal-apparat ta' aċċess intracerebroventrikulari, irreferi għat-tikkettar tal-manifattur għal iktar tagħrif.

Għandha tittiehed kawtela f'pazjenti li huma suxxettibbli għal komplikazzjonijiet minn għoti ta' prodotti mediċinali intracerebroventrikulari, inkluż pazjenti b'idroċefalus ostruttiva.

## Monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju

Sinjali vitali għandhom jiġu mmonitorjati qabel tinbida l-infużjoni, perjodikament matul l-infużjoni, u wara l-infużjoni f'ambjent ta' kura tas-saħħa. Mat-tlestija tal-infużjoni, l-istat tal-pazjent għandu jkun evalwat klinikament u osservazzjoni taf tkun meħtieġa għal perjodu itwal jekk klinikament indikata, partikolarment f'pazjenti ta' inqas minn 3 snin.

Monitoraġġ ta' elettrokardjogramma (ECG) matul infużjoni għandu jseħħ f'pazjenti bi storja ta' bradikardija, disturb ta' konduzzjoni, jew b'mard strutturali tal-qalb, għaliex xi pazjenti b'mard ta' CLN2 jistgħu jiżviluppaw disturbi ta' konduzzjoni jew mard tal-qalb. F'pazjenti bi stat kardijaku normali, evalwazzjonijiet bi 12-lead ECG regolari għandhom isiru kull 6 xhur.

Kampjuni ta' CSF għandhom jintbagħtu regolarmet għall-ittestjar sabiex jiġu maqbuda infezzjonijiet tal-apparat sottokliniku (ara sezzjoni 4.2).

### Reazzjonijiet anafilattiċi

Reazzjonijiet anafilattiċi ġew irrappurtati b'Brineur. Bħala miżura prekawzjonarja, support mediku adattat għandu jkun faċilment disponibbli meta jingħata Brineura. Jekk isseħħu reazzjonijiet anafilattiċi, l-infużjoni għandha titwaqqaf minnufih u għandha tinbeda l-kura medika xierqa. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib waqt u wara l-infużjoni. Jekk isseħħ anafilassi, għandha tiġi eżerċitata kawtela meta dan jerga' jingħata.

### Kontenut ta' sodium u potassium

Dan il-prodott mediċinali fih 17.4 mg sodium f'kull kunjett ta' Brineura u soluzzjoni għat-tlahliħ, ekwivalenti għal 0.87% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Dan il-prodott mediċinali fih ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mill-potassium'.

### Popolazzjoni pedjatrika

Ma kien hemm l-ebda pazjent bi progressjoni avvanzata tal-marda fi żmien il-bidu tal-kura, inkluż fi provi kliniċi u ma hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi tfal < sentejn. Pazjenti b'mard ta' CLN2 avvanzat u trabi tat-twelid jista' jkollhom integrità mnaqqsa tal-barriera bejn id-demmu u l-moħħ (blood-brain barrier). Effetti tal-esponiment potenzjalment miżjud tal-prodott mediċinali fuq il-periferija mhumiex magħrufa.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Cerliponase alfa huwa proteina tal-bniedem rekombinanti u esponiment sistemiku huwa limitat minħabba għoti intracerebroventrikulari, għaldaqstant interazzjonijiet bejn cerliponase alfa u prodotti mediċinali metabolizzati minn enzimi ta' ċitokroma P450 mhux komuni li jseħħu.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

M'hemm dejta dwar l-użu ta' cerliponase alfa f'nisa tqal. Ma twettqux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-animali b'cerliponase alfa. Mhuwiex magħruf jekk cerliponase alfa jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala, jew jekk jistax jaffettwa l-kapaċità riproduttiva. Brineura għandu jingħata lil mara tqala biss jekk ikun meħtieġ b'mod ċar.

### Treddigh

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' cerliponase alfa/metaboliti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt trattament bi Brineura.

### Fertilità

Ma twettqux studji dwar il-fertilità b'cerliponase alfa fl-animali jew fil-bnedmin.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma twettqux studji dwar l-effett ta' cerliponase alfa fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni ġew evalwati f'24 pazjent b'marda ta' CLN2 li rċevew mill-inqas doża waħda ta' Brineura fi studji kliniċi sa 141 ġimgħa jew f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ir-reazzjonijiet avversi l-iktar frekwenti (>20%) osservati waqt il-provi kliniċi ta' Brineura jinkludu deni, proteina baxxa fis-CSF, anormalitajiet fl-ECG, rimettar, infezzjonijiet fl-apparat respiratorju, u sensitività eċċessiva. L-ebda pazjent ma kellu l-kura imwaqqfa minhabba avvenimenti avversi.

### Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma mfissra, skont il-konvenzjoni tal-frekwenza MedDRA, bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

**Tabella 2: Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi bi Brineura**

Sistema tal-klassifika tal-organi fid-database MedDRA	Terminoloġija preferuta MedDRA	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq Konguntivite Infezzjoni relatata mal-apparat <sup>a</sup> Meningite	Komuni ħafna Komuni Komuni Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva Reazzjoni anafilattika	Komuni ħafna Komuni
Disturbi psikjatriċi	Irritabilità	Komuni ħafna
Disturbi fis-sistema nervuża	Avvenimenti konvulzivi <sup>b</sup> Uġiġħ ta' ras CSF Pleocytosis Sindrome ta' ras imwaqqa'	Komuni ħafna Komuni ħafna Komuni ħafna Komuni
Disturbi fil-qalb	Bradikardija	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Rimettar Uġiġħ ta' żaqq Infafet fil-mukosa tal-ħalq Infafet fuq l-ilsien Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna Komuni Komuni Komuni Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx Urtikarja	Komuni Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni <sup>c</sup> Thossok nervuż, bla kwiet Uġiġħ	Komuni ħafna Komuni Komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fil-proteina fis-CSF ECG anormali Tnaqqis fil-proteina fis-CSF	Komuni ħafna Komuni ħafna Komuni ħafna
Problemi bil-prodott	Problemi bl-apparat: Tnixxija tal-apparat Okklużjoni tal-apparat <sup>d</sup> Diżlokazzjoni tal-apparat <sup>e</sup> Problemi bil-labra <sup>f</sup>	Komuni Komuni Mhux magħruf Komuni ħafna

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



<sup>b</sup> Aċċessjonijiet atoniċi, konvulżjonijiet kloniċi, attakki ta' waqgħa (drop attacks), epilessija, aċċessjonijiet toniċi-kloniċi ġeneralizzati, epilessija mijoklonika, aċċessjonijiet parzjali, epilessija petit mal, aċċessjoni, aċċessjonijiet raggruppati (seizure cluster), u status epilepticus

<sup>c</sup> Deni jinkludi termini preferuti kombinati "Deni" u "Żieda fit-temperatura tal-ġisem"

<sup>d</sup> Tfixkil tal-fluss tal-kateter

<sup>e</sup> Diżlokazzjoni tal-apparat ma seħhitx fi provi kliniċi

<sup>f</sup> Diżlokazzjoni tal-labra ta' infużjoni

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### *Konvulżjonijiet*

Konvulżjonijiet huma manifestazzjoni komuni ta' mard ta' CLN2 u huma mistennija li jseħħu f'din il-popolazzjoni. B' mod ġenerali, 23 (96%) individwu li rċievew cerliponase alfa esperjenzaw avveniment li ġie mmappjat għall-Convulsions Standardised MedDRA Query. L-avvenimenti konvulżivi irrapportati bl-iktar mod komuni jinkludu aċċessjonijiet, epilessija u aċċessjonijiet toniċi-kloniċi ġeneralizzati. Avvenimenti konvulżivi totali li għandhom relazzjoni temporali ma' għoti ta' cerliponase alfa kienu ta' 17% u kienu ħfief għal moderati, grad 1 sa 2 fis-severità. B'kolloxx, 6% tal-avvenimenti kollha konvulżivi kienu kkunsidrati relatati ma' cerliponase alfa u varjaw minn ħfief għal severi, CTCAE grad 1-4. Konvulżjonijiet ġew riżolti b'terapiji standard kontra l-konvulsjonijiet, u ma rriżultawx fi twaqqif tal-kura bi Brineura.

### *Sensittività eċċessiva*

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva kienu rrapportati f'14 minn 24 pazjent (58%) ikkurati bi Brineura. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva severi (Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Reazzjonijiet Avversi (CTCAE) grad 3) seħħew fi tliet pazjenti u l-ebda pazjenti ma waqqaf il-kura. L-iktar manifestazzjonijiet komuni inkludew deni ma' rimettar, pleocytosis, jew irritabilità, li huma inkonsistenti ma' sensittività eċċessiva medjata mill-immunità klassika. Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu osservati waqt jew fi żmien 24 siegħa wara t-tlestija tal-infużjoni ta' Brineura u ma interferewx mal-kura. Sintomi riżolti matul iż-żmien jew bl-għoti ta' antipiretiċi, antistamini u/jew glukokortikosteroidi.

### Immunoġenicità

Antikorpi antimedicina (ADA) instabu kemm fis-serum kif ukoll fis-CSF f'79% u 21%, rispettivament, tal-pazjenti kkurati b'cerliponase alfa sa 107 ġimghat. Antikorpi newtralizzanti speċifiċi għall-medicina (NAb) kapaċi jinbixxu assorbiment ċellulari medjat mir-riċettur ta' cerliponase alfa ma nstabux fis-CSF. Ma nstabet ebda assoċjazzjoni bejn titri ta' ADA fis-serum u fis-CSF u l-inkidenza jew is-severità ta' sensittività eċċessiva. Pazjenti li esperjenzaw episodji avversi ta' sensittività eċċessiva moderata kienu ttestjati għall-IgE speċifika għall-medicina u nstabu li kienu negattivi. L-ebda korrelazzjonijiet ma nstabu bejn titri oġħla ta' ADA u tnaqqis fil-kejl tal-effikaċja. Ma kien hemm ebda effett apparenti ta' ADA fis-serum jew fis-CSF fuq il-farmakokinetika tal-plażma jew tas-CSF, rispettivament.

### Popolazzjoni pedjatrika

Studju kliniku li għaddej joffri esperjenza b'żewġ pazjenti ta' sentejn kkurati bi Brineura 300 mg ġimgha iva u ġimgha le (ara sezzjoni 5.1). Iż-żewġ pazjenti rċievew 8 infużjonijiet u l-profil ta' sigurtà globali ta' Brineura f'dawn il-pazjenti iżgħar tidher konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat fi tfal ikbar. Bħalissa ma hemm l-ebda esperjenza klinika disponibbli bi Brineura fi tfal taht is-sentejn.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda tagħrif disponibbli.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: prodotti oħra tal-apparat alimentari u l-metabolizmu, enzimi, Kodiċi ATC: A16AB17.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cerliponase alfa hu forma rikombinanti ta tripeptidyl peptidase-1 umana (rhTPP1). Cerliponase alfa hu proenzima inattiva (zymogen) proteolitika li hija attivata fil-liżożomi. Cerliponase alfa huwa meħud miċ-ċelluli mmirati u trażlokat għal-liżożomi permezz tal-Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor (CI-MPR, magħrufa wkoll bħala riċettur M6P/IGF2). Il-profil ta' glikosilazzjoni ta' cerliponase alfa jirriżulta f' teħid ċellulari konsistenti u mmirar liżożomali għall-attivazzjoni.

L-enzima proteolitika attivata (rhTPP1) taqşam tripeptides mill-N-terminus tal-proteina mmirata bl-ebda speċifità għas-sottostrat magħrufa. Livelli inadegwati ta' TPP1 jikkawżaw il-marda ta' CLN2, li tirriżulta f' newrodeġenerazzjoni, telf ta' funzjoni newroloġika u mewt waqt it-tfulija.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Brineura ġew evalwati fi studju kliniku open label, b'zieda fid-doża 190-201 u studju ta' estensjoni fit-tul, li għaddej 190-202 f' pazjenti b' mard ta' CLN2 mqabbla ma' pazjenti mhux ikkurati b' mard ta' CLN2 minn database ta' storja naturali (grupp ta' kontroll ta' storja naturali). Dawn l-istudji użaw l-aggregat tal-oqsma tal-mutur u l-lingwa ta' skala ta' klassifikazzjoni klinika dwar mard speċifiku (ara Tabella 3) biex tiġi evalwata l-progressjoni tal-marda. Kull qasam jinkludi punteġġi ta' 3 (generalment normali) sa 0 (profondament indebolit), għal punteġġ totali possibbli ta' 6, ma' tnaqqis ta' unità li jirrappreżentaw avvenimenti ta' mira importanti fil-telf ta' funzjonijiet li nkisbu qabel ta' ambulazzjoni u diskors.

**Tabella 3: Skala ta' klassifikazzjoni klinika ta' CLN2**

Qasam	Puntegġ	Klassifika
Mutur	3	Mixja ferm normali. L-ebda atassja prominenti, l-ebda waqa' patoloġika.
	2	Mixja indipendenti, definita bhala l-kapaċità li timxi minghajr appoġġ għal 10 passi. Ikun hemm instabbiltà ovvja, u jaf ikun hemm waqgħat intermittenti.
	1	Teħtieġ għajjnuna esterna sabiex timxi, jew tista' titkaxkar biss.
	0	Ma tkunx tista' timxi jew titkaxkar iktar.
Lingwa	3	Lingwa apparentement normali. Tinftiehem u ġeneralment adattat għall-età. L-ebda tnaqqis innutat s'issa.
	2	Lingwa anormali saret rikonoxxibbli: xi kliem intelligibbli, jistgħu jiġu fformati sentenzi qosra li jwasslu kuncetti, talbiet, jew htigijiet. Dan il-puntegġ ifisser tnaqqis minn livell preċedenti ta' kapaċità (mill-massimu individwali li ntlahaq mill-wild).
	1	Bilkemm jinftiehem. Ftit kliem intelligibbli.
	0	Ebda kliem intelligibbli jew vokalizzazzjoni.

Total ta' 24 pazjent, minn età ta' 3 snin sa 8 snin, ġew ikkurati bi Brineura 300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le. Fi studju 190-201, 23 pazjent kienu kkurati għal 48 ġimgħa (pazjent 1 irtira wara ġimgħa 1 minhabba l-inabilità li jkompli bil-proċeduri tal-istudju). Il-puntegġ medju CLN2 fil-linja bażi kien ta' 3.5 (standard deviation (SD) 1.20) b' medda minn 1 sa 6; ebda pazjent bi progressjoni avanzata tal-marda ma kien studjat (kriterji ta' inkluzjoni: progressjoni tal-mard ta' CLN2 minn hafifa sa moderata). It-23 pazjent kollha temmew l-istudju 190-201 u komplew għall-istudju ta' estensjoni li għaddej 190-202 ikkurati bi Brineura 300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le għal massimu ta' 124 ġimgħa.

Sejbiet minn studji 190-201 u 190-202 tqabblu ma' grupp ta' kontroll ta' storja naturali li kien jinkludi pazjenti li ssodisfaw il-kriterji ta' inkluzjoni għal studji 190-201 u 190-202. Riżultati mill-grupp ta' kontroll ta' storja naturali juru li l-marda ta' CLN2 hija marda newrodeġenerattiva li tipprogressa malajr bi tnaqqis prevedibbli fil-funzjoni tal-mutur u tal-lingwa b'rata medja stmata ta' tnaqqis fil-puntegġ CLN2 ta' 2 punti għal kull 48 ġimgħa.

Effett tal-kura f'pazjenti li qed jirċievu Brineura kienet evalwata bl-użu tal-iskala ta' klassifikazzjoni klinika ta' CLN2, u r-riżultati ġew imqabbla maż-2 punti għal kull 48 ġimgħa ta' tnaqqis fil-grupp ta' kontroll ta' storja naturali previst. Fi studju 190-201, 20 minn 23 (87%) pazjent li kienu qed jirċievu Brineura għal 48 ġimgħa ma kellhomx tnaqqis ta' 2 punti unreversed kif osservat fil-popolazzjoni ta' pazjenti mhux ikkurati ( $p=0.0002$ , test binomjali fejn jittqies  $p_0=0.50$ ). Total ta' 15-il pazjent minn 23 (65%) ma kellhom l-ebda tnaqqis globali fil-puntegġ CLN2, irrispettivament mill-puntegġ fil-linja bażi, u 2 minn dawn il-15-il pazjent ziedu l-puntegġ tagħhom minn punt wieħed matul il-perjodu ta' kura. Hames pazjenti esperjenzaw tnaqqis ta' punt wieħed, u 3 pazjenti esperjenzaw tnaqqis ta' 2 punti.

Fi studju 190-201, ir-rata medja ta' tnaqqis f'pazjenti kkurati Brineura bi 300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le kienet ta' 0.40 punt għal kull 48 ġimgħa. Meta mqabbel mar-rata mistennija ta' tnaqqis ibbażata fuq l-istorja naturali, ir-riżultati tal-istudju huma statistikament sinifikanti ( $p < 0.0001$ ) (ara Tabella 4). L-effett kuranti osservat kien ikkunsidrat klinikament sinifikanti fid-dawl tal-istorja naturali tal-marda ta' CLN2 mhux ikkurata.

**Tabella 4: 0 sa 6 punteġġ mutur-lingwa tal-iskala ta' klassifikazzjoni klinika ta' CLN2: Rata ta' tnaqqis fuq 48 ġimgħa (Popolazzjoni b'intenzjoni ta' kura (ITT))**

Rata ta' Tnaqqis (punti/48 ġimgħa) <sup>a</sup>	B'kollox (n = 23)	p-value <sup>b</sup>
Medja (SD)	0.40 (0.809) <sup>c</sup>	<0.0001
Medjan	0.00	
Min, Max	-0.88, 2.02	
95% CI Limits	0.05, 0.75	

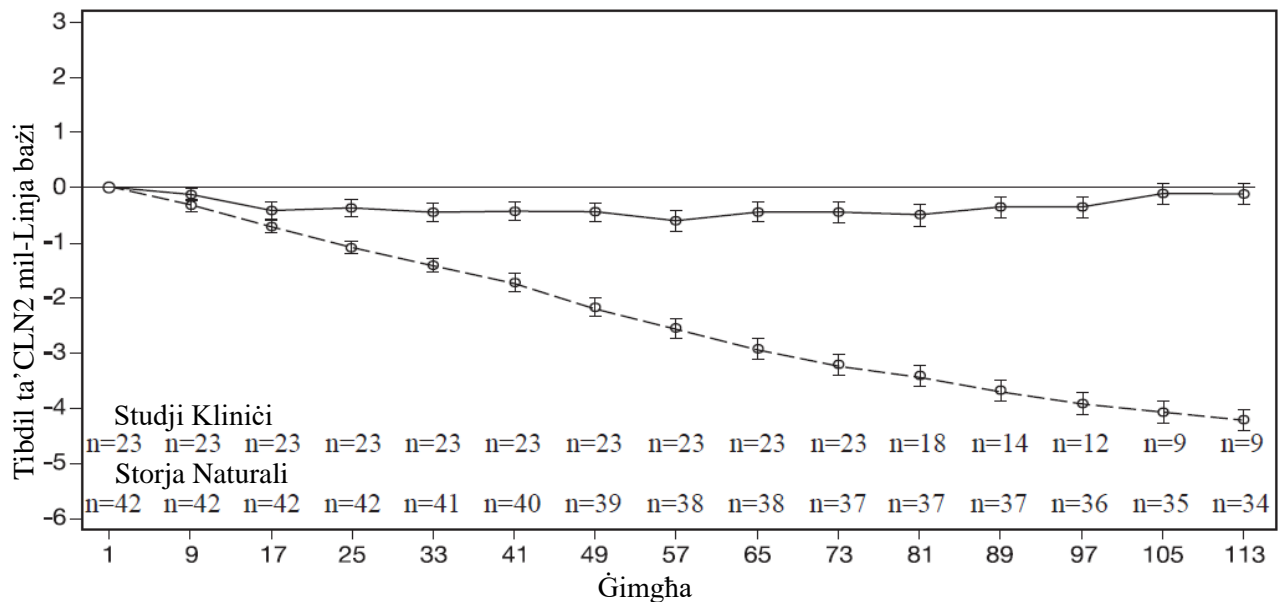
<sup>a</sup> Rata ta' tnaqqis tal-pazjenti fuq 48 ġimgħa: (punteġġ CLN2 fil-linja bażi - l-aħħar punteġġ CLN2) / (hin li għadda f'unità ta' 48 ġimgħa)

<sup>b</sup> p-value bbażat fuq 1-sample T-test li jqabbel ir-rata ta' tnaqqis mal-value 2

<sup>c</sup> Stimu pożittivi jindikaw tnaqqis kliniku; stimu negattivi jindikaw titjib kliniku

Fl-istudju li għaddej 190-202 (mit-3 ta' Ġunju 2016), ir-rata ta' tnaqqis f'pazjenti kkurati bi Brineura meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll ta' storja naturali (N=42 pazjent) ikompli juri durabilità tal-effett tal-kura (ara l-Figura 2).

**Figura 2: Bidla medja tal-punteġġ CLN2 mil-linja bażi (Grupp ta' kontroll ta' storja naturali vs pazjenti kkurati bi Brineura, 300 mg ġimgħa iva u ġimgħa le)**



Vireg vertikali jirrapprezentaw l-istandard error tal-medja

Linja solida: studji kliniċi 190-201 u 190-202

Linja mkissra: Grupp ta' Kontroll ta' Storja Naturali 190-901

Punteġġi tal-vista u tal-aċċessjonijiet meta kombinati mal-punteġġ CLN2 (dominji tal-mutur u l-lingwa) jibqgħu stabbli. Kejl tal-volumetrija b'MRI juri rata ta' telf attenwata.

### Popolazzjoni pedjatrika

Huwa importanti li tibda l-kura fi tfal żgħar kemm jista' jkun, għalkemm il-pazjenti f'età ta' inqas minn 3 snin ma kinux inkluzi fl-istudju pivotali.

Studju 190-203 huwa studju kliniku li għaddej open label li qed jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti mit-twelid sa 18-il sena. Il-pożoloġija kienet iċċarata fuq analiżi tad-differenzi fil-valuri tal-massa tal-moħħ għal tfal f'età ta' inqas minn 3 snin. Sa issa, riżultati tas-sigurtà f'pazjenti iżgħar jidheru konsistenti mal-profil ta' sigurtà osservat f'pazjenti ikbar. Bħalissa ma hemm l-ebda esperjenza klinika disponibbli bi Brineura fi tfal taħt is-sentejn (ara sezzjoni 4.8).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bi Brineura f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'CLN2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

### Ċirkustanzi eċċezzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni sħiħa dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' cerliponase alfa ġiet evalwata f'pazjenti b'mard ta' CLN2 li rċevew infużjonijiet intraċerebroventrikulari ta' 300 mg iktar minn madwar 4.5 sigħat darba ġimġha iva u ġimġha le.

Il-parametri farmakokinetiċi kollha kienu simili wara l-infużjoni tal-bidu f'jum 1 u wara infużjonijiet f'ġimġha 5 u ġimġha 13, li ma jindikaw l-ebda akkumulazzjoni apparenti jew farmakokinetika dipendenti fuq il-ħin ta' cerliponase alfa fis-CSF jew plazma meta jingħata f'doża ta' 300 mg darba ġimġha iva u ġimġha le. Il-parametri farmakokinetiċi fis-CSF ġew ivvalutati fi 17-il pazjent u huma mqassra fit-Tabella 5 hawn taħt. Il-farmakokinetiċi tal-plażma ta' cerliponase alfa ġew ivvalutati fi 13-il pazjent, u  $T_{max}$  medjan ta' 12 sigħat (sa mill-bidu tal-infużjoni),  $C_{max}$  medju ta' 1.39  $\mu\text{g/ml}$ , u l-medja  $AUC_{0-t}$  ta' 24.1  $\mu\text{g-sieġha/ml}$  kienu kkaratterizzati. Ma kien hemm ebda effett apparenti ta' ADA fis-serum jew fis-CSF fuq il-farmakokinetika tal-plażma jew CSF, rispettivament.

**Tabella 5: Proprjetajiet farmakokinetiċi wara l-ewwel infużjoni intraċerebroventrikulari (tul ta' madwar 4 sigħat) ta' 300 mg cerliponase alfa fis-CSF**

Parametru	CSF (N=17) Medja (SD)
$T_{max}^*$ , hr	4.50 [4.25, 5.75]
$C_{max}$ , $\mu\text{g/ml}$	1490 (942)
$AUC_{0-t}$ , $\mu\text{g-hr/ml}$	9510 (4130)
$V_z$ , ml	435 (412)
CL, ml/hr	38.7 (19.8)
$t_{1/2}$ , hr	7.35 (2.90)

\* $T_{max}$  espress bħala ħin sa mill-bidu ta' infużjoni ta' ~4 sigħat u ppreżentat bħala medjan [min, max], u seħħew fl-ewwel timepoint tat-teħid ta' kampjuni wara l-infużjoni

### Distribuzzjoni

Il-volum stmat ta' distribuzzjoni ta' cerliponase alfa wara infużjoni intraċerebroventrikulari ta' 300 mg ( $V_z = 435$  ml) jaqbeż il-volum ta' CSF tipiku (100 ml), li jissuġġerixxi distribuzzjoni fit-tessuti barra s-CSF. Il-proporzjonijiet kbar ta' CSF għal plazma fis- $C_{max}$  u  $AUC_{0-t}$  (madwar 1000 u 400, rispettivament) jissuġġerixxu li l-maġġoranza tas-cerliponase alfa mogħti tibqa' lokalizzata fis-sistema nervuża ċentrali. L-għoti intraċerebroventrikulari ta' cerliponase alfa mhuwiex mistenni li jirriżulta f'koncentrazzjonijiet terapewtiċi fl-għajn minhabba l-aċċess limitat mis-CSF għaċ-ċelluli affettwati tar-retina u l-preżenza tal-barriera bejn id-demmu u r-retina.

### Eliminazzjoni

Cerliponase alfa huwa proteina u huwa mistenni li jkun metabolikament degradat permezz ta' idrolizi tal-peptide. Konsegwentement, indeboliment tal-funzjoni tal-fwied mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' cerliponase alfa.

Eliminazzjoni mill-kliwii ta' cerliponase alfa hija meqjusa bhala passaġġ minuri ghat-tnehhija.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Taghrif limitat ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà ta' cerliponase alfa gie ġġenerat minn studji ta' tossiċità b' dozi singoli fix-xadini u studji b' dozi ripetuti fil-mudell ta' klieb Dachshund ta' neuronal ceroid lipofuscinosis tat-tip 2 klassika u tardiva. Dan il-mudell tal-marda primarjament serva biex jiġu investigati l-proprjetajiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi ta' cerliponase alfa, iżda kien immirat ukoll sabiex jevalwa t-tossiċità tas-sustanza. Madankollu, ir-riżultati ta' dawn l-istudji fil-klieb Dachshund ma jistgħux jipprevedu b' mod affidabbli s-sigurtà fill-bniedem, minhabba li l-kors ta' infużjonijiet cerliponase alfa kienet differenti u ferm varjabbli anke fi hdan l-istess istudju minhabba diffikultajiet bis-sistema ta' kateter permanenti u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva prominenti. Barra minn hekk, dawn l-investigazzjonijiet inkludew numri ta' animali żgħar hafna, prinċipalment ittestjaw gruppi ta' doża waħda u ma kellhomx kontrolli xierqa. Għalhekk, l-iżvilupp mhux kliniku jkun inkonklussiv fir-rigward tas-sigurtà klinika ta' cerliponase alfa. Ma twettqux investigazzjonijiet dwar il-ġenotossiċità, il-karċinoġeniċità u t-tossiċità riproduttiva.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Brineura soluzzjoni għall-infużjoni u soluzzjoni għat-tlaħliħ

Sodium phosphate dibasic heptahydrate  
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate  
Sodium chloride  
Potassium chloride  
Magnesium chloride hexahydrate  
Calcium chloride dihydrate  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ imnizzla mill-friża għandhom jintużaw minnufih. Il-prodott mediċinali għandu jiġi rtirat biss mill-kunjetta mhux miftuħin immedjatement qabel l-użu. Jekk l-użu immedjat ma jkunx possibbli, kunjetta mhux miftuħin ta' Brineura jew soluzzjoni għat-tlaħliħ għandhom jinħażnu fi frigg (f' temperatura ta' 2 °C – 8 °C) u jintużaw fi żmien 24 siegħa.

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal sa 12-il siegħa f' temperatura ambjentali (19 °C -25 °C). Mill-aspett mikrobijoloġiku, kunjetta miftuħa jew prodott mediċinali miżmum f' siringi għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Aħżen wieqaf fil-friża (-25°C sa -15°C).  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

## Trasportazzjoni tal-kunjetti

Ittrasporta u ddistribwixxi ffrizat (-85 °C sa -15 °C).

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

#### Brineura soluzzjoni għall-infuzjoni u soluzzjoni għat-tlaħliħ

Kunjett (hġieg tat-tip I) b'tapp (gomma butyl), għatu flip-off (polypropylene) u sigill tat-tip crimp (aluminju). Brineura għandu għatu flip-off aħdar u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ għandha għatu flip-off isfar.

Daqs tal-pakkett:

Kull pakkett fih żewġ kunjetti, kull wieħed fih 150 mg ta' cerliponase alfa f' 5 ml ta' soluzzjoni għall-infuzjoni, u kunjett wieħed li jkun fih 5 ml ta' soluzzjoni għat-tlaħliħ.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Brineura għandu jingħata ma' komponenti ta' infuzjoni li wrew li huma kimikament u fiżikament kompatibbli mal-ġhoti ta' Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ. Apparati ta' aċċess intraċerebroventrikulari bil-marka CE, u komponenti li jintremew wara l-użu elenkati hawn taħt jew ekwivalenti għandhom jintużaw biex jingħata Brineura.

Brineura huwa kompatibbli ma' apparati ta' aċċess intraċerebroventrikulari magħmula minn silicone dome b'bażi tal-azzar li ma jissaddadx jew tal-polypropylene li tkun imwaħħla ma' kateter tas-silicone.

Brineura huwa kompatibbli ma' komponenti ta' infuzjoni li jintremew wara l-użu magħmula minn PVC, PVC (mhux DEHP) polyethylene, polyethersulfone (PES), polypropylene (PP), u PTFE.

#### Preparazzjoni għall-ġhoti ta' Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ

Il-komponenti li ġejjin (li mhumiex ipprovduti) huma meħtieġa għal ġhoti kif suppost ta' Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ (ara Figura 1 f'sezzjoni 4.2). Il-komponenti tal-infuzjoni kollha għandhom ikunu sterili. Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ huma fornuti u maħżuna ffrizati (ara sezzjoni 6.4).

- Pompa tas-siringa programmabbli ma' firxa tal-ġhoti xieraq, l-eżattezza tar-rata tal-ġhoti, u allarmi għall-ġhoti skorrett jew okkluzjoni. Il-pompa għandha tkun programmabbli li tagħti l-prodott mediċinali b'rata kostanti ta' 2.5 ml/hr.
- Żewġ siringi li jintużaw darba biss kompatibbli mal-pompa. Volum ta' siringa ta' minn 10 sa 20 ml hu rakkomandat.
- Żewġ labar tas-siringi ipodermiċi li jintużaw darba biss, (21 G, 25.4 mm).
- Sett tal-infuzjoni wieħed li jintuża darba biss. Linja ta' estensjoni tista' tiġi miżjuda jekk meħtieġa. Tul ta' 150 cm sa 206 cm (li ma taqbiżx 400 cm) u li għandhom dijametru intern ta' 0.1 cm huma rakkomandati.
- Filtru inline ta' 0.2 µm huwa meħtieġ. Il-filtru inline jista' jkun integrali għas-sett tal-infuzjoni. Il-filtru inline għandu jitqiegħed kemm prattikament possibbli qrib il-labra tal-port.
- Labra tal-port mhux coring b'gejġ ta' 22 jew iżgħar u tul sugġerit ta' 16 mm. Irreferi għar-rakkomandazzjoni tal-manifattur tal-apparat ta' aċċess intraċerebroventrikulari għal-labra tal-port.
- Siringa waħda sterili vojta li tintuża darba biss (għall-ġbir ta' CSF biex jiċċekkjaw li m'hemmx ostakolu).

### Niżżel Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ mill-friza

Niżżel il-kunjetti ta' Brineura u soluzzjoni għat-tlaħliħ mill-friza f' temperatura ambjentali għal madwar 60 minuta. **Tniżżilx il-friza jew issaħhan** il-kunjetti b' xi mod ieħor. **Thawwadx** il-kunjetti. Kondensazzjoni se sseħħ matul il-perjodu ta' tniżżil mill-friza. Li tniżżel il-kunjetti mill-friza barra mill-kartuna huwa rakkomandat.

Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ għandhom jinżlu mill-friza kompletament u għandhom jintużaw immedjatament (ara sezzjoni 6.3).

**Tergax tiffriża** l-kunjetti jew is-siringi li fihom Brineura jew soluzzjoni għat-tlaħliħ.

### Spezzjona l-kunjetti ta' Brineura u soluzzjoni għat-tlaħliħ imniżżla mill-friza

Spezzjona l-kunjetti biex tiżgura li huma mniżżla mill-friza kompletament. Brineura u s-soluzzjoni għandhom ikunu ċari għal kemxejn opalexxenti u bla kulur sa sofor ċari. Il-kunjetti ta' Brineura jista' kultant ikun fihom fibri translucidi rqaq jew partiċelli opaki. Dawn il-partiċelli li jseħhu b' mod naturali huma cerliponase alfa. Dawn il-partiċelli huma mneħħija permezz tal-filtru inline ta' 0.2 µm mingħajr ma jkollhom effett traċcabbli fuq il-purità jew qawwa ta' Brineura.

Is-soluzzjoni għat-tlaħliħ tista' tikkonsisti fpartiċelli li jinħallu meta l-kunjett jiġi mniżżel mill-friza għalkollox. Is-soluzzjoni għat-tlaħliħ għandha tkun ċara u bla kulur.

**Tużax** jekk is-soluzzjonijiet huma skurriti jew jekk ikun hemm xi materjal partikulat ieħor barrani fis-soluzzjonijiet.

### Igħbed Brineura

Immarka siringa waħda sterili mhux użata "Brineura" u waħhal labra tas-siringa. Neħhi l-għotjien flip-off hodur miż-żewġ kunjetti Brineura. Bl-użu ta' teknika asettika, igħbed il-volum ta' soluzzjoni Brineura skont id-doża meħtieġa (ara t-Tabella 1 f' sezzjoni 4.2) fis-siringa sterili mmarkata "Brineura". Tiddilwix Brineura. Thallatx Brineura ma' xi prodott mediċinali ieħor. Armi l-labra u kunjetti vojta kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### Igħbed soluzzjoni għat-tlaħliħ

Iddetermina l-volum ta' soluzzjoni għat-tlaħliħ meħtieġa biex tiżgura l-għoti komplut ta' Brineura lill-ventrikoli ċerebrali. Ikkalkula l-volum għat-tlaħliħ billi żżid il-volum għall-ipprajmjar tal-komponenti kollha tal-infużjoni, inkluż l-apparat ta' aċċess intracerebroventrikulari.

Immarka siringa waħda sterili mhux użata "soluzzjoni għat-tlaħliħ" u waħhal labra tas-siringa. Neħhi l-għatu flip-off isfar mill-kunjett tas-soluzzjoni għat-tlaħliħ. Bl-użu ta' teknika asettika, igħbed il-volum xieraq ta' soluzzjoni għat-tlaħliħ mill-kunjett fis-siringa sterili ġdida mmarkata "soluzzjoni għat-tlaħliħ". Armi l-labra u l-kunjetti vojta kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
L-Irlanda



**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/17/1192/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 30 ta' Mejju 2017

Data tal-aħħar tiġdid:

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

BioMarin Pharmaceutical Inc.  
Galli Drive Facility  
46 Galli Drive, Novato  
94949  
L-Istati Uniti

BioMarin International Limited  
Shanbally  
Ringaskiddy  
Cork  
Co. Cork  
L-Irlanda

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

BioMarin International Limited  
Shanbally  
Ringaskiddy  
Cork  
Co. Cork  
L-Irlanda

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Brineura f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv, li jinkludi l-midja tal-komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Brineura qed jitqiegħed fis-suq, kull professjonist tal-kura tas-saħħa li mistenni jimmanigġja/jamministra l-prodott jiġi fornut bi programm edukattiv (jiġifieri gwida għad-dożagġ u għall-għoti), bil-għan li jiġi evitat u/jew minimizzat ir-riskju importanti identifikat ta' kwistjonijiet tal-apparat (infezzjoni/imblokkar/diżlokazzjoni), li jkun fihom tagħrif dwar:

- Kif taħzen Brineura;
- Il-kumplikazzjonijiet marbuta mal-apparat (jiġifieri infezzjonijiet, tnixxija u/jew falliment tal-apparat; l-integrità tal-apparat għandha tiġi kkonfermata minn newrokirurgu);
- Kif tipprepara Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħħih;
- Deskrizzjoni ta' stadju wara l-ieħor tal-infużjoni intraċerebroventrikulari ta' Brineura u l-għoti tas-soluzzjoni għat-tlaħħih (ipprovduta wara li l-infużjoni ta' Brineura tkun tlestiet)
- Kif tissorvelja l-pazjenti wara li jirċievu Brineura.

## **E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

<b>Deskrizzjoni:</b>	<b>Data mistennija</b>
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Studju 190-504. Sabiex tiġi evalwata s-sigurtà fit-tul ta' cerliponase alfa, inkluża l-okkorrenza ta' reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva u reazzjonijiet anafilattiċi, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati bbażati fuq sors xieraq ta' tagħrif derivat minn reġistru ta' pazjenti b'neural ceroid lipofuscinosis tat-tip 2 (CLN2).	Iridu jiġu sottomessi rapporti annwali bħala parti mill-valutazzjoni mill-ġdid annwali
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES): Studju 190-203. Sabiex tiġi evalwata iktar l-effettività tal-kura bħala progressjoni tardiva ta' skala klinika mutur-lingwa ta' CLN2 u sabiex jiġu evalwati iktar is-sigurtà u t-tollerabilità ta' cerliponase alfa, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-istudju 190-203 li jinkludu mill-inqas 5 pazjenti li għadhom m'għalqux is-sentejn.	Frar 2023

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Brineura 150 mg soluzzjoni għal infużjoni  
cerliponase alfa

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull kunjett ta' Brineura fih 150 mg cerliponase alfa f'5 ml ta' soluzzjoni (30 mg/ml)

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti ta' Brineura u soluzzjoni għat-tlaħliħ:  
Sodium phosphate dibasic heptahydrate;  
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate;  
Sodium chloride;  
Potassium chloride;  
Magnesium chloride hexahydrate;  
Calcium chloride dihydrate;  
Ilma għall-injezzjonijiet.

Ara fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għal infużjoni

150 mg/5 mL

Żewġ kunjetti ta' 5 mL Brineura soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wieħed ta' 5 mL ta' soluzzjoni għat-tlaħliħ

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu singolu biss

Niżżel mill-friza f' temperatura ambjentali u uża immedjament.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu intracerebroventrikulari

#### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

#### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Kunjetta miftuħa jew prodotti fis-siringi għandhom jintużaw immedjatament. Iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Żomm wieqaf fil-frیža (-25 °C sa -15 °C).  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tiproteġi mid-dawl.  
Ittrasporta and ddistribwixxi ffriżat (-85°C sa -15°C).

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
L-Irlanda

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/17/1192/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.



**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**KUNJETT** (Brineura soluzzjoni għall-infuzjoni)

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Brineura 150 mg soluzzjoni għal infuzjoni  
cerliponase alfa  
Għall-użu intracerebroventrikulari

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

150 mg/5 ml

**6. OHRAJN**

Nizzel mill-friża qabel l-użu.  
Aġti Brineura qabel is-soluzzjoni għat-tlaħhij.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**KUNJETT** (soluzzjoni ta' tlahliħ)

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Soluzzjoni għat-tlahliħ għal Brineura  
Għall-użu intracerebroventrikulari

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP:

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

5 ml

**6. OHRAJN**

Niżżel mill-friża qabel l-użu.  
Agħti s-soluzzjoni għat-tlahliħ wara Brineura

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Brineura 150 mg soluzzjoni għal infużjoni cerliponase alfa

▼ Din il-medicina hija sugġetta għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok iktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk int jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Brineura u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel int jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Brineura
3. Kif għandu jinghata Brineura
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Brineura
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Brineura u għalxiex jintuża**

Brineura fih is-sustanza attiva cerliponase alfa, li tappartjeni lill-grupp ta' medicini magħrufa bhala terapji għar-rimpjazzament tal-enzimi. Briunera jintuża għall-kura ta' pazjenti bil-marda ta' neuronal ceroid lipofuscinosis tat-tip 2 (CLN2), magħrufa wkoll bhala deficjenza ta' tripeptidyl peptidase-1 (TPP1).

Persuni bil-marda ta' CLN2 m'għandhomx l-enzima TPP1 jew inkella għandhom ftit wisq minnha u dan jikkawża akkumulazzjoni ta' sustanzi magħrufa bhala materjali liżożomali ta' hażna. F'persuni bil-marda ta' CLN2, dawn il-materjali jakkumulaw f'ċerti partijiet tal-ġisem, l-iktar fil-moħħ.

#### **Kif jaħdem Brineura**

Din il-medicina tissostitwixxi l-enzima nieqsa, TPP1, li timminimizza l-akkumulazzjoni ta' materjali liżożomali ta' hażna. Din il-medicina taħdem sabiex tikkalma l-progressjoni tal-marda.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma int jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Brineura**

##### **M'għandekx tinghata Brineura**

- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek kellkom reazzjonijiet allergiċi li jipperikolaw il-hajja, għal cerliponase alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6), u r-reazzjonijiet ikomplu jsehħu meta cerliponase alfa jerga' jinghata.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom apparat impjantat sabiex jiddrejnja fluwidu żejjed mill-moħħ.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom sinjali ta' infezzjoni tal-apparat jew problemi bl-apparat. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jkompli l-kura ladarba l-infezzjoni jew il-problemi marbuta mal-apparat jiġu riżolti.

## **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma int jew it-tifel/tifla tiegħek tinghataw Brineura.

- Hemm çans li int jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom problemi bl-apparat impjantat użat waqt il-kura bi Brineura (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”), li jinkludu infezzjoni jew difett fl-apparat. Sinjali li int jew it-tifel/tifla tiegħek jista’ jkollkom infezzjoni jinkludu: deni, ugiġh ta’ ras, ebusija fl-għonq, sensittività għad-dawl, dardir, rimettar, u bidla fl-istat mentali. Sinjali ta’ problemi bl-apparat jinkludu: nefha, ħmura tal-qorriegħa, tnixxija ta’ fluwidu, u mbuzzar tal-qorriegħa. Il-kura tista’ tiġi interrotta jekk l-apparat għandu bżonn jinbidel, jew sakemm l-infezzjoni tirisolva. Wara 4 snin ta’ użu, l-apparat ta’ aċċess jista’ jkollu bżonn jinbidel u dan jiġi ddeterminat mit-tabib tiegħek. Kellem lit-tabib jekk għandek xi mistoqsijiet dwar l-apparat tiegħek.
- Reazzjonijiet allergiċi li jipperikolaw il-ħajja (reazzjonijiet anafilattiċi) huma possibbli b’din il-medicina. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek għal sintomi ta’ reazzjonijiet allergiċi li jipperikolaw il-ħajja, bħal urtikarja, ħakk jew ħmura, xofftejn, ilsien u/jew grizmejn minfuhin, tertir ta’ bard, ritmu tal-qalb aċċellerat, qtugħ ta’ nifs, ħanqa, kulur blu madwar il-ponot tas-swaba’ jew xufftejn, ton muskulari baxx, ħass ħażin, dijarea jew inkontinenza. Fittex kura medika immedjata jekk iseħħu dawn is-sintomi.
- It-tabib tiegħek ser jiċċekkja r-rata ta’ taħbit tal-qalb, pressjoni tad-demem, rata tan-nifs u t-temperatura tal-ġisem ta’ qabel, waqt u wara l-kura, tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek. It-tabib jista’ jiddeċiedi li jkun hemm bżonn ta’ iktar monitoraġġ.
- It-tabib ser jiċċekkja għal attività elettriċa tal-qalb mhux normali (ECG) kull 6 xhur. Jekk int jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom passat ta’ problemi fil-qalb, it-tabib jew l-infermier ser jimmonitorjaw l-attività tal-qalb waqt kull infużjoni.
- It-tabib tiegħek jista’ jibgħat kampjuni ta’ fluwidu ċerebrali biex jiċċekkja għal sinjali ta’ infezzjoni.
- Din il-medicina ma ngħatatx lil pazjenti b’ mard fi stadju avanzat fi żmien il-bidu tal-kura jew lil tfal f’età ta’ inqas minn sentejn. It-tabib tiegħek se jiddiskuti jekk kura bi Brineura hijiex tajba għalik jew għat-tifel/tifla tiegħek.

## **Mediċini ohra u Brineura**

Għid lit-tabib tiegħek jekk int jew it-tifel/tifla tiegħek qed tiehdu, ħadtu dan l-aħħar jew tistgħu tiehdu xi mediċini ohra.

## **Tqala, treddiġ u fertilità**

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

M’għandekx tirċievi din il-medicina matul it-tqala sakemm ma jkunx neċessarju b’mod ċar. Mhuwiex magħruf jekk din il-medicina tistax tagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.

M’għandekx tirċievi din il-medicina jekk qed tredda’. Mhuwiex magħruf jekk din il-medicina tgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Mhuwiex magħruf jekk din il-medicina għandhiex impatt fuq il-fertilità tal-bniedem.

## **Sewqan u thaddim ta’ magni**

Mhux magħruf jekk din il-medicina taffettwax il-ħila biex issuq u thaddem magni. Jekk jogħġbok ikkonsulta lit-tabib tiegħek.

## **Brineura fih is-sodium u l-potassium.**

Din il-medicina fiha 17.4 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f’kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 0.87% tal-ammont massimu rakkomandat ta’ sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Din il-medicina fiha ammont ta’ potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f’kull kunjett, jiġifieri essenzjalment “ħieles mill-potassium”.

### 3. Kif għandu jingħata Brineura

Hemm bżonn ta' kirurġija biex jiġi impjantat l-apparat jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tridu tingħataw din il-medicina. Dan l-apparat jgħin lill-medicina tasal f'parti speċifika tal-moħħ.

Din il-medicina ser tingħata fi sptar jew klinika minn tabib li jaf kif jingħataw medicini għall-użu intracerebroventrikulari (infużjoni fil-fluwidu tal-moħħ).

Din il-medicina ma nġhatatx lil pazjenti f'età ta' inqas minn sentejn jew ikbar minn tmien snin (fi żmien il-bidu tal-prova klinika). Teżisti esperjenza limitata fi ftit pazjenti ta' sentejn.

Id-doża rakommandata ta' din il-medicina hija bbażata fuq l-età tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek, u hija mogħtija minn tabib jew infermiera darba ġimgħa iva u ġimgħa le kif ġej:

- twelid sa < 6 xhur: 100 mg
- 6 xhur sa < sena: 150 mg
- sena sa < sentejn: 200 mg (l-ewwel 4 doži), 300 mg (doži sussegwenti)
- ≥ sentejn: 300 mg

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek jew l-ammont ta' ħin li fih tingħata l-medicina jekk l-infużjoni ma tkunx tollerata, jekk ikun hemm reazzjoni allergika jew jekk ikun hemm possibiltà ta' zieda ta' pressjoni fil-moħħ.

Il-medicina hija mogħtija bil-mod permezz tal-apparat impjantat. Wara li l-medicina tkun ingħatat, tingħata infużjoni iqsar ta' soluzzjoni biex tlaħlah Brineura mill-magni tal-infużjoni, sabiex id-doża kollha tasal fil-moħħ. Il-medicina u s-soluzzjoni ser jingħataw fuq medda minn sagħtejn sa 4 sigħat u 30 minuta, skont id-doża tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek. It-tabib jista' jbaxxi id-doża jew ir-rata tal-infużjoni bbażati fuq ir-rispons għall-kura.

It-tabib jista' jagħti lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek medicini bħal antipiretiċi biex ibaxxu d-deni jew antiistaminiċi biex jikkuraw reazzjonijiet allergiċi qabel kull kura b'din il-medicina, sabiex inaqqsu l-effetti sekondarji li jistgħu jseħħu waqt jew ftit wara l-kura.

Jekk għandek iktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, saqsi lit-tabib tiegħek.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek minnufih jekk tesperjenza xi wieħed minn dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni ħafna (minn 1 sa 10 persuni)

- konvulzjonijiet (aċċessjonijiet)
- reazzjonijiet matul jew immedjatament wara li tingħata l-medicina, bħal urtikarja, ħakk jew ħmura, xufftejn, ilsien u/jew griżmejn minfuhin, qtugħ ta' nifs, ħanqa, kulur blu madwar il-ponot tas-swaba' jew xufftejn, nuqqas ta' ton fil-muskulatura, ħass ħażin jew inkontinenza

Effetti sekondarji komuni (minn 1 sa 10 persuni)

- infezzjonijiet batterjali relatati mal-apparat
- reazzjoni allergika severa (reazzjoni anafilattika)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)

- infjammazzjoni tal-moħħ (meningite) minħabba infezzjoni relatata mal-apparat

Din il-medicina għandha effetti sekondarji oħrajn:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw minn 1 sa 10 persuni):

- deni
- rimettar
- tħossok irritabbli
- uġiġħ ta' ras
- zieda jew tnaqqis fil-proteina fil-fluwidu tal-moħħ identifikat minn monitoraġġ tal-laboratorju
- riżultati anormali tal-attività elettrika tal-qalb (ECG)
- zieda fiċ-ċelluli fil-fluwidu spinali identifikata minn monitoraġġ tal-laboratorju
- infezzjoni ta' mniehrek jew grizmejk (riħ)
- problemi bil-labra (labra ta' infużjoni taqa' mill-apparat impjantat)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw minn 1 sa 10 persuni):

- taħbit tal-qalb bil-mod
- l-apparat ma jiffunzjonax kif suppost minħabba imblukkar identifikat matul il-preparazzjoni għall-infużjoni
- uġiġħ
- raxx
- urtikarja
- ras taqa' (bil-geddum jaqa' lejn is-sider)
- uġiġħ fl-istonku
- tnixxija tal-apparat
- infafet fil-ħalq jew l-ilsien
- nefha jew ħmura fuq il-kappa tal-għajn u l-abjad tal-għajnejn (konguntivite)
- tħossok nervuż
- disturb tal-istonku jew l-imsaren.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli):

- l-apparat ġie spostat u ma jiffunzjonax kif suppost meta ssir il-preparazzjoni għall-infużjoni.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta iktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Brineura**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-kunjetta u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen din il-medicina wieqfa fil-friza (-25°C sa -15°C). Aħzen fil-pakkett originali, sabiex tiproteġi mid-dawl. Itrasporta u ddistribwixxi ffrizata (-85 °C sa -15 °C).

Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ imniżżla mill-friza għandhom jintużaw minnufih. Din il-medicina għandha tiġi rtirata biss minn kunjetta magħluqa immedjament qabel l-użu. Jekk l-użu immedjat ma jkunx possibbli, kunjetta mhux miftuħin ta' Brineura jew soluzzjoni għat-tlaħliħ għandhom jinħażnu fi frigġ (f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C) u jintużaw fi żmien 24 siegħa.



Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal sa 12-il siegħa f' temperatura ambjentali (19 °C - 25 °C). Mill-aspett mikrobijoloġiku, kunjetti miftuħa jew prodott mediċinali miżmum f' siringi għandhom jintużaw immedjatement. Jekk ma jiġux użati immedjatement, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek huwa responsabbli sabiex jahżen Brineura. Huma wkoll responsabbli għar-rimi kif suppost tal-fdal ta' Brineura.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Brineura**

- Is-sustanza attiva hi cerliponase alfa. Kull kunjett ta' Brineura fih 150 mg ta' cerliponase alfa f' soluzzjoni ta' 5 ml. Kull ml ta' soluzzjoni għal infużjoni fiha 30 mg ta' cerliponase alfa.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra ta' Brineura soluzzjoni għall-infużjoni u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ huma: sodium phosphate dibasic heptahydrate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium chloride, potassium chloride, magnesium chloride hexahydrate, calcium chloride dihydrate u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 "Brineura fih sodium u potassium")

### **Kif jidher Brineura u l-kontenut tal-pakkett**

Brineura u s-soluzzjoni għat-tlaħliħ huma soluzzjonijiet għal infużjoni. Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' Brineura hi ċara sa ffit opalxenti, bla kulur sa safra ċara li tista' xi drabi jkun fiha fibri transluciċi rqaq jew partiċelli opaki. Is-soluzzjoni għat-tlaħliħ hi ċara u bla kulur.

Daqsijiet tal-pakkett: Kull pakkett fih żewġ kunjetti ta' Brineura soluzzjoni għall-infużjoni u kunjett ta' soluzzjoni għat-tlaħliħ, kull wieħed fih 5 ml ta' soluzzjoni.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
L-Irlanda

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

Din il-mediċina kienet awtorizzata taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

**ANNEX IV**

**RAĠUNIJIET GĦAL TIĠDID ADDIZZJONALI WIEHED**

## Raġunijiet għal tiġdid addizzjonali wiehed

Abbażi tad-*data* li saret disponibbli mill-ġhoti tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq inizjali, is-CHMP jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Brineura jibqa' wiehed pożittiv, iżda jikkunsidra li huwa meħtieġ tiġdid addizzjonali għar-raġunijiet li ġejjin:

Fi hdan il-qafas tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali taħt ċirkostanzi eċċezzjonali, ġie adottat studju dwar l-effikaċja wara t-tqegħid fis-suq (studju 190-203) bħala Obbligu speċifiku (SOB). Hija meħtieġa evalwazzjoni dettaljata tat-totalità tad-*data* fiż-żmien meta jiġi sottomess is-CSR (*Chemical Safety Report* - Rapport dwar is-Sigurtà Kimika) finali, speċjalment evalwazzjoni dettaljata tad-*data* dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal dawk il-pazjenti b'età ta' <sentejn. Din tkun tinkludi l-adegwatezza tar-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ attwali fir-rigward tal-effikaċja u s-sigurtà fi tfal iżgħar (taħt l-età ta' 3 snin), fid-dawl ta' *data* disponibbli dwar il-PK.

Huwa meħtieġ it-tieni tiġdid tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq minhabba SOB (*Specific Obligation* - Obbligu Speċifiku) mhux sodisfatt, jiġifieri studju dwar l-effikaċja wara t-tqegħid fis-suq mhux komplut, studju 190-203.