

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Brineura 150 mg infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med Brineura inneholder 150 mg cerliponase alfa* i 5 ml oppløsning.

Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 30 mg cerliponase alfa.

*Produsert i ovarieceller fra kinesiske hamstere.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 17,4 mg natrium i 5 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar til svakt opaliserende og fargeløs til lysegul oppløsning som noen ganger kan inneholde tynne gjennomskinnelige fibre eller ugjennomsiktige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Brineura er indisert til behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1)-mangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Brineura bør kun administreres av opplært helsepersonell med kunnskap innen intracerebroventrikulær administrering i klinisk sammenheng.

Dosering

Den anbefalte dosen er 300 mg cerliponase alfa administrert én gang hver andre uke med intracerebroventrikulær infusjon.

Lavere doser er anbefalt hos pasienter under 2 år, se punktet for pediatrik populasjon.

Forbehandling av pasienter med antihistaminer med eller uten antipyretika er anbefalt 30 til 60 minutter før infusjonsstart.

Fortsettelse av langtidsbehandling skal regelmessig evalueres klinisk for den individuelle pasienten om hvorvidt nytten anses å oppveie for de potensielle risikoene.

Dosejusteringer

Vurdering av dosejustering kan være nødvendig for pasienter som kanskje ikke tolererer infusjonen. Dosen kan reduseres med 50 % og/eller infusjonshastigheten kan senkes.

Dersom infusjonen avbrytes på grunn av en overfølsomhetsreaksjon, kan den startes opp igjen ved ca. halve infusjonshastigheten som ble gitt når overfølsomhetsreaksjonen inntraff.

Infusjonen bør avbrytes og/eller hastigheten senkes hos pasienter som i følge den behandlende legens vurdering har en mulig økning i intrakranielt trykk under infusjonen i henhold til symptomer som hodepine, kvalme, oppkast eller nedsatt mental tilstand. Disse forholdsreglene er spesielt viktige hos pasienter under 3 år.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Brineura hos barn i alderen under 3 år har ennå ikke blitt fastslått. Begrensede data er tilgjengelig for barn på 2 år og ingen kliniske data er tilgjengelig for barn under 2 år (se pkt. 5.1). Foreslått dosering hos barn under 2 år er anslått basert på hjernemasse.

Behandling med Brineura ble igangsatt hos barn på 2 til 8 år i kliniske studier. Det foreligger begrensede data hos pasienter over 8 år. Behandlingen bør baseres på nytte og risiko for den individuelle pasienten slik legen vurderer det.

Doseringen valgt for pasientene baseres på alder ved behandlingstidspunkt og bør justeres i henhold til dette (se tabell 1). Hos pasienter under 3 år er anbefalt dose i samsvar med benyttet dosering ved den pågående kliniske studien 190-203 (se punkt 5.1).

Tabell 1: Dose og volum med Brineura

Aldersgrupper	Total dose administrert hver andre uke (mg)	Volum med Brineura-oppløsning (ml)
Fødsel til < 6 måneder	100	3,3
6 måneder til < 1 år	150	5
1 år til < 2 år	200 (første 4 doser) 300 (påfølgende doser)	6,7 (første 4 doser) 10 (påfølgende doser)
2 år og eldre	300	10

Administrasjonsmåte

Intracerebroventrikulær bruk

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Aseptisk teknikk må overholdes nøye under klargjøring og administrasjon.

Brineura og utskyllingsoppløsningen må kun administreres intracerebroventrikulært.

Hvert hetteglass med Brineura og utskyllingsoppløsning er kun ment for engangsbruk.

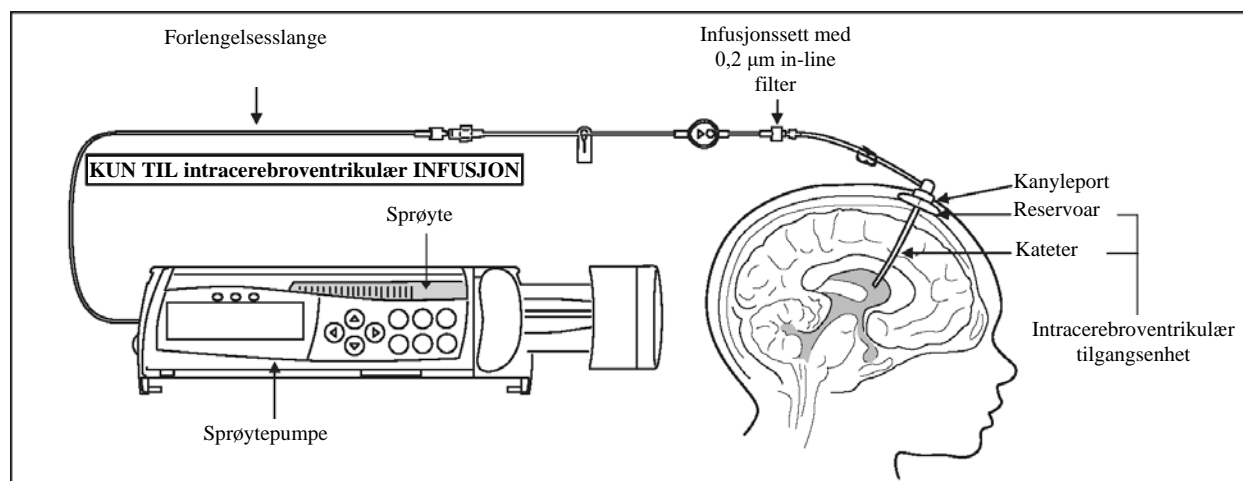
Brineura administreres i cerebrospinalvæsken (CSF) med infusjon via et kirurgisk implantert reservoar og kateter (intracerebroventrikulær tilførselsenheter). Det intracerebroventrikulære tilgangsenheten må implanteres før den første infusjonen og må kunne gi tilgang til de cerebrale ventriklene for terapeutisk administrering.

Etter infusjonen med Brineura skal en beregnet mengde med utskyllingsoppløsning brukes til å utskylling av infusjonskomponentene, inkludert den intracerebroventrikulære tilgangsenheten, for å få administrert hele dosen av legemidlet og for å holde tilgangsenheten åpen (se pkt. 6.6). Hetteglassene med Brineura og utskyllingsoppløsningen skal tines før administrering. Infusjonshastigheten for legemidlet og utskyllingsoppløsningen er 2,5 ml/time. Den totale infusjonstiden, inkludert legemidlet og utskyllingsoppløsningen, er ca. 2 til 4,5 timer, avhengig av dosen og volumet som administreres.

Intracerebroventrikulær infusjon av Brineura

Administrer Brineura **før** utskyllingsoppløsningen.

1. Merk infusjonsslangen med «kun til intracerebroventrikulær infusjon».
2. Fest sprøyten med Brineura til forlengesslangen, hvis dette brukes, ellers festes sprøyten til infusjonssettet. Infusjonssettet må ha et 0,2 µm in-line filter. Se figur 1.
3. Fyll infusjonskomponentene med Brineura.
4. Inspiser hodebunnen for tegn på lekkasje fra eller svikt i den intracerebroventrikulære tilgangsenheten og for potensielle infeksjoner. Ikke administrer Brineura dersom det er tegn eller symptomer på akutt lekkasje fra den intracerebroventrikulære tilgangsenheten, utstyrsvikt, eller utstysrelatert infeksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).
5. Klargjør hodebunnen for intracerebroventrikulær infusjon ved bruk av aseptisk teknikk i henhold til institusjonens standarder.
6. Sett portkanylen inn i den intracerebroventrikulære tilgangsenheten.
7. Koble til en separat, tom og steril sprøyte (ikke større enn 3 ml) til portkanylen. Trekk ut 0,5 ml til 1 ml med CSF for å kontrollere den intracerebroventrikulære tilgangsenhetens åpenhet.
 - **CSF må ikke tilbakeføres til det intracerebroventrikulære tilgangsenheten.** CSF-prøver skal rutinemessig sendes inn for infeksjonsovervåking (se pkt. 4.4).
8. Fest infusjonssettet til portkanylen (se figur 1).
 - Sikre komponentene forsvarlig i henhold til institusjonens standarder.
9. Plasser sprøyten med Brineura i sprøytepumpen og programmer pumpen til å levere med en infusjonshastighet på 2,5 ml per time.
 - Programmer pumpealarmene til å varsle ved de mest følsomme innstillingene for trykk-, hastighets- og volumgrenser. Se bruksanvisningen fra sprøytepumpens produsent for detaljer.
 - **Skal ikke leveres som bolus eller manuelt.**
10. Initier infusjonen med Brineura med en hastighet på 2,5 ml per time.
11. Inspiser infusjonssystemet regelmessig under infusjonen for tegn på lekkasje eller leveringsvikt.
12. Bekreft at «Brineura»-sprøyten i sprøytepumpen er tom etter at infusjonen er fullført. Løsne og fjern den tomme sprøyten fra pumpen og koble fra slangene. Kast den tomme sprøyten i henhold til lokale forskrifter.



Figur 1: Oppsett av infusjonssystem

Intracerebroventrikulær infusjon av utskyllingsoppløsningen

Administrer den medfølgende utskyllingsoppløsningen **etter** at infusjonen med Brineura er fullført.

1. Fest sprøyten med det beregnede volumet med utskyllingsoppløsning til infusjonskomponentene (se pkt. 6.6).
2. Plasser sprøyten med utskyllingsoppløsning i sprøytepumpen og programmer pumpen til å levere med en infusjonshastighet på 2,5 ml per time.
 - Programmer pumpealarmene til å varsle ved de mest følsomme innstillingene for trykk-, hastighets- og volumgrenser. Se bruksanvisningen fra sprøytepumpens produsent for detaljer.
 - **Skal ikke leveres som bolus eller manuelt.**
3. Initier infusjonen med utskyllingsoppløsning med en hastighet på 2,5 ml per time.
4. Inspiser infusjonskomponentene regelmessig under infusjonen for tegn på lekkasje eller leveringssvikt.
5. Bekreft at «utskyllingsoppløsning»-sprøyten i sprøytepumpen er tom etter at infusjonen er fullført. Løsne og fjern den tomme sprøyten fra pumpen og koble fra infusjonsslangen.
6. Fjern portkanylen. Påfør lett trykk og bandasjer infusjonsstedet per institusjonens standarder.
7. Kast infusjonskomponentene, kanylene, ubrukte oppløsninger og annet avfallsmateriale i overensstemmelse med lokale forskrifter.

Se punkt 6.6 for instruksjoner om tilberedning av Brineura og utskyllingsoppløsning.

4.3 Kontraindikasjoner

Livstruende anafylaktisk reaksjon overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, hvis reintroduksjon ikke er vellykket (se pkt. 4.4).

CLN2-pasienter med ventrikuloperitoneal shunt.

Brineura må ikke administreres så lenge det er tegn på lekkasje eller svikt i den intracerebroventrikulære tilgangsenheten, eller utstyrsrelatert infeksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Utstyrsrelaterte komplikasjoner

Brineura må administreres ved bruk av aseptisk teknikk for å redusere risikoen for infeksjon. Infeksjoner relatert til intracerebroventrikulært utstyr, inkludert subkliniske infeksjoner og meningitt, har vært sett hos pasienter som ble behandlet med Brineura (se pkt. 4.8). Følgende symptomer kan være tegn på meningitt: feber, hodepine, stivhet i nakken, lysfølsomhet, kvalme, oppkast og endring i mental status. CSF-prøver skal rutinemessig sendes inn for testing for å påvise eventuelle subkliniske utstyrsinfeksjoner. I kliniske studier ble antibiotika administrert, den intracerebroventrikulære tilgangsenheten ble byttet ut og behandlingen med Brineura fortsatte.

Helsepersonell skal inspisere at huden i hodebunnen er intakt for å kontrollere at den intracerebroventrikulære tilgangsenheten ikke er kompromittert før hver infusjon. Vanlige tegn på lekkasje fra eller svikt i enheten omfatter hevelse, erytem i hodebunnen, ekstravasasjon av væske, eller utposninger i hodebunnen rundt eller over den intracerebroventrikulære tilgangsenheten. Disse tegnene kan imidlertid også forekomme ved utstyrsrelaterte infeksjoner.

Infusjonsstedet og utstyrets åpenhet skal kontrolleres for å påvise eventuelle lekkasjer og/eller svikt i den intracerebroventrikulære tilgangsenheten før infusjonen med Brineura initieres (se pkt. 4.2 og 4.3). Tegn og symptomer på utstyrsrelaterte infeksjoner er ikke nødvendigvis synlige. CSF-prøver skal derfor rutinemessig sendes inn for testing for å påvise eventuelle subkliniske utstyrsinfeksjoner. Det kan være behov for en konsultasjon med en nevrokirurg for å bekrefte at utstyret er intakt. Behandlingen med Brineura skal avbrytes i tilfelle utstyrssvikt og kan kreve utskiftning av tilgangsutstyret før påfølgende infusjoner.

Materiell forringelse av reservoaret til den intracerebroventrikulære tilgangsenheten forekommer etter lange perioder med bruk. Dette er vist i foreløpige resultater fra benktesting og som observert i kliniske studier etter ca. 4 års bruk. I to kliniske tilfeller viste de intracerebroventrikulære tilgangsenhetene ikke tegn på svikt ved infusjonstidspunktet. Etter fjerning var imidlertid materiell forringelse av enhetene synlig og i overensstemmelse med data fra benktesting av intracerebroventrikulære tilgangsenheter. Tilgangsenhetene ble skiftet ut, og pasientene gjenopptok behandlingen med Brineura. Utskiftning av tilgangsenheten bør vurderes før 4 års bruk med regelmessig administrering av Brineura. Det må imidlertid alltid sørges for at den intracerebroventrikulære tilgangsenheten brukes i samsvar med bruksanvisningen fra produsenten av det medisinske utstyret.

Se produsentens bruksanvisning for ytterligere anvisninger i tilfelle komplikasjoner relatert til det intracerebroventrikulære tilgangsutstyret.

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med tendens til komplikasjoner ved intracerebroventrikulær administrering av legemidler, inkludert pasienter med obstruktiv hydrocefalus.

Klinisk- og laboratorieovervåkning

Vitale tegn skal overvåkes i helseinstitusjoner før infusjonen starter, regelmessig under infusjonen og etter infusjonen. Når infusjonen er fullført skal pasientens status evalueres klinisk og observasjon kan være nødvendig i lengre perioder dersom dette er klinisk indisert, spesielt hos pasienter som er under 3 år.

Overvåkning med elektrokardiogram (EKG) under infusjonen bør gjøres hos pasienter med en historie som innebærer bradykardi eller ledningsforstyrrelse, eller som har strukturell hjertesykdom, ettersom noen pasienter med CLN2-sykdom kan utvikle ledningsforstyrrelser eller hjertesykdom. Hos pasienter med normalt hjerte skal regelmessige evalueringer med 12-avledet EKG utføres hver 6. måned.

CSF-prøver skal rutinemessig sendes inn for testing for å påvise eventuelle subkliniske utstyrsinfeksjoner (se pkt. 4.2).

Anafylaktiske reaksjoner

Anafylaktiske reaksjoner har blitt rapportert med bruk av Brineura. Som et sikkerhetstiltak skal egnet medisinsk støtteutstyr være lett tilgjengelig når Brineura administreres. Dersom anafylaktiske reaksjoner forekommer, skal infusjonen avsluttes umiddelbart og nødvendig medisinsk behandling igangsettes. Pasientene skal observeres tett, i løpet av og etter infusjonen. Dersom anafylaksi forekommer, skal det utvises forsiktighet ved gjentatt administrering.

Natrium- og kaliuminnhold

Dette legemidlet inneholder 17,4 mg natrium per hetteglass med Brineura og utskyllingsoppløsning, tilsvarende 0,87 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen.

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per hetteglass, dvs. så godt som «kaliumfritt».

Pediatriisk populasjon

Ingen pasienter med avansert sykdomsprogresjon ved behandlingsstart ble tatt med i de kliniske studiene, og ingen kliniske data er tilgjengelig hos barn < 2 år. Pasienter med avansert CLN2-sykdom og nyfødte kan ha nedsatt integritet i blod-hjerne-barrieren. Effektene av den potensielt økte legemiddeleksponeringen på periferien er ukjent.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Cerliponase alfa er et rekombinant humant protein og systemisk eksponering er begrenset på grunn av intracerebroventrikulær administrering. Derfor er det lite trolig at det forekommer interaksjoner mellom cerliponase alfa og legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-enzymet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av cerliponase alfa hos gravide kvinner. Det er ikke utført reproduksjonsstudier på dyr med bruk av cerliponase alfa. Det er ikke kjent om cerliponase alfa kan forårsake fosterskader når det administreres til en gravid kvinne eller om det kan påvirke reproduksjonskapasiteten. Brineura skal kun gis til en gravid kvinne hvis det er strengt nødvendig.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av cerliponase alfa/metabolitter i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Brineura.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med cerliponase alfa på dyr eller mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier om cerliponase alfas påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Bivirkningene beskrevet i dette avsnittet ble evaluert hos 24 pasienter med CLN2-sykdom som fikk minst én dose med Brineura i kliniske studier i opptil 141 uker, eller i erfaring etter markedsføring. De mest vanlige bivirkningene (>20 %) som ble observert under kliniske studier med Brineura inkluderte pyreksi, lavt CSF-protein, unormal EKG, oppkast, øvre luftveisinfeksjoner og overfølsomhet. Ingen pasienter måtte få behandlingen avbrutt på grunn av bivirkninger.

Bivirkningstabell

Observerte bivirkninger er angitt nedenfor, etter organklassesystem og frekvens, etterfulgt av MedDRA frekvenskonvensjon definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkningsfrekvens med Brineura

MedDRA organklasser	MedDRA Foretrukket terminologi	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon Konjunktivitt Utstysrelatert infeksjon ^a Meningitt	Svært vanlige Vanlige Vanlige Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet Anafylaktisk reaksjon	Svært vanlige Vanlige
Psykiatriske lidelser	Irritabilitet	Svært vanlige
Nevrologiske sykdommer	Konvulsjoner ^b Hodepine CSF-pleocytose «Dropped head-syndrom»	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige
Hjertesykdommer	Bradykardi	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast Abdominale smerter Blemmedannelse i orale slimhinner Blemmedannelse på tungen Gastrointestinal sykdom	Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Urtikaria	Vanlige Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi ^c Nervøsitetsfølelse Smerter	Svært vanlige Vanlige Vanlige
Undersøkelser	Økt CSF-protein Unormal EKG Redusert CSF-protein	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige
Problemer med produkt	Problemer med utstyr: Lekkasje i utstyr okklusjon i utstyr ^d Forvridning av utstyr ^e Problemer med nåler ^f	Vanlige Vanlige Ikke kjent Svært vanlige

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis* ^b Atoniske anfall, kloniske kramper, dropatakk, epilepsi, generalisert tonisk-klonisk anfall, myoklonisk epilepsi, partielle anfall, petit mal-epilepsi, anfall, klaseanfall, og status epileptikus

^c Pyreksi omfatter det foretrukne begrepet ”pyreksi” og ”økt kroppstemperatur”

^d Obstruksjon i kateterflow

^e Forvridning av utstyr forekom ikke ved de kliniske studiene

^f Forvridning av infusjonsnål

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Konvulsjoner

Konvulsjoner er en vanlig manifestasjon av CLN2-sykdom og er forventet i denne populasjonen. Totalt 23 (96 %) pasienter som fikk cerliponase alfa opplevde en hendelse som var tilordnet «Convulsions Standardised MedDRA Query». De mest vanlige rapporterte konvulsjonshendelsene omfattet anfall, epilepsi og generalisert tonisk-klonisk anfall. Totalt antall konvulsjonshendelser med en tidsmessig relasjon til administrering av cerliponase alfa var 17 % og var av mild til moderat natur, alvorlighetsgrad 1 til 2. Totalt 6 % av alle konvulsjonshendelser ble ansett som relatert til cerliponase alfa og hadde en variasjonsbredde fra mild til alvorlig, CTCAE grad 1–4. Konvulsjonene ble behandlet med standard antikonvulsiva, og førte ikke til avbrudd i behandlingen med Brineura.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos 14 av 24 pasienter (58 %) behandlet med Brineura. Alvorlige (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grad 3) overfølsomhetsreaksjoner forekom hos tre pasienter og ingen pasienter avbrøt behandlingen. De mest vanlige manifestasjonene omfattet pyreksi med oppkast, pleocytose, eller irritabilitet, som er uoverensstemmende med klassisk immunmediert overfølsomhet. Disse bivirkningene ble observert under eller innen 24 timer etter Brineura-infusjonen var fullført og påvirket ikke behandlingen. Symptomene forsvant over tid eller med administrering av antipyretika, antihistaminer og/eller glukokortikosteroider.

Immunogenisitet

Anti-legemiddel-antistoffer (ADAs) ble påvist både i serum og i CSF hos henholdsvis 79 % og 21 % av pasienter behandlet med cerliponase alfa, i opptil 107 uker. Legemiddelspesifikke nøytraliserende antistoffer (NAb) som er i stand til å hemme reseptor-mediert cellulært opptak av cerliponase alfa, ble ikke påvist i CSF. Det ble ikke funnet noen forbindelse mellom ADA-titer i serum eller CSF og forekomst eller alvorlighetsgrad av overfølsomhet. Pasienter som opplevde moderate overfølsomhetsbivirkninger ble testet for legemiddelspesifikk IgE og påvist som negative. Ingen korrelasjon ble funnet mellom høyere ADA-titer og reduksjoner i effektmålinger. Det var ingen åpenbar effekt av ADA i serum eller CSF på farmakokinetikken i henholdsvis plasma eller CSF.

Pediatrik populasjon

En pågående studie beskriver erfaringer fra to pasienter på 2 år som er behandlet med Brineura 300 mg annenhver uke (se pkt. 5.1). Begge pasientene har fått 8 infusjoner, og den totale sikkerhetsprofilen av Brineura hos disse yngre pasientene synes å være i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen observert hos eldre barn. For tiden er ingen kliniske erfaringer med Brineura hos barn under 2 år tilgjengelig.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) et som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre fordøyelses- og stoffskiftepreparater, enzymer ATC-kode: A16AB17.

Virkningsmekanisme

Cerliponase alfa er en rekombinant form av humant tripeptidyl-peptidase-1 (rhTPP1). Cerliponase alfa er et proteolytisk inaktivt enzym (zymogen) som er aktivert i lysosomet. Cerliponase alfa tas opp av målceller og transporteres til lysosomene gjennom den kation-uavhengige mannose-6-fosfat-reseptoren (CI-MPR, også kjent som M6P/IGF2-resptor). Glykosyleringsprofilen til cerliponase alfa fører til et konsistent celleopptak og lysosomal målretting for aktivering.

Det aktiverte proteolytiske enzymet (rhTPP1) spalter tripeptider fra N-terminus i målproteinet uten noen kjent substratspesifisitet. Utilstrekkelige nivåer av TPP1 forårsaker CLN2-sykdom, noe som fører til nevrodegenerasjon, tap av neurologisk funksjon og død i barndommen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effekten av Brineura ble evaluert i en åpen, doseeskalerende klinisk studie 190-201 og en pågående langvarig forlengelsesstudie 190-202 hos pasienter med CLN2-sykdom sammenlignet med ubehandlede pasienter med CLN2-sykdom fra en naturlig historikk-database (kontrollgruppe med naturlig historikk). Disse studiene brukte aggregatet av motorikk- og språk-domenene fra en sykdomsspesifikk klinisk graderingsskala (se tabell 3) for å evaluere sykdomsprogresjon. Hvert domene omfatter poengsummer fra 3 (stort sett normalt) til 0 (svært nedsatt), for en mulig totalverdi på 6, med enhetsreduksjoner som representerer milepæl-hendelser av tap av tidligere oppnådde funksjoner i ambulering og tale.

Tabell 3: CLN2 klinisk graderingsskala

Domene	Poengsum	Gradering
Motorikk	3	Stort sett normal gange. Ingen prominent ataksi, ingen patologiske fall.
	2	Uavhengig gange, definert som evne til å gå 10 skritt uten støtte. Vil ha åpenbar ustabilitet, og kan periodevis falle.
	1	Må ha ekstern hjelp til å gå, eller kan kun krabbe.
	0	Kan ikke lenger gå eller krabbe.
Språk	3	Åpenbart normalt språk. Forståelig og stort sett alderstilpasset. Ingen nedgang sett ennå.
	2	Språket har blitt gjenkjennelig unormalt: noen forståelige ord, kan danne korte setninger for å formidle begreper, forespørsler eller behov. Denne poengsummen indikerer en nedgang fra en tidligere grad av evne (fra det individuelle maksimale nådd av barnet).
	1	Knapt forståelig. Få forståelige ord.
	0	Ingen forståelige ord eller vokalisering.

Totalt 24 pasienter i alderen 3 til 8 år ble behandlet med Brineura 300 mg annenhver uke. I studie 190-201, ble 23 pasienter behandlet i 48 uker (1 pasient trakk seg etter uke 1 på grunn av manglende evne til å fortsette med studieprosedyrene). Gjennomsnittlig baseline CLN2-poengsum var 3,5 (standardavvik (SD) 1,20) med en variasjonsbredde på 1 til 6. Ingen pasienter med avansert sykdomsprogresjon ble studert (inklusionskriterier: mild til moderat progresjon av CLN2-sykdom). Alle 23 pasientene fullførte studie 190-201 og fortsatte til den pågående forlengelsesstudien 190-202 behandlet med Brineura 300 mg hver andre uke til maksimalt 124 uker.

Funnene fra studiene 190-201 og 190-202 ble sammenlignet med en kontrollgruppe med naturlig historikk som omfattet pasienter som møtte inklusionskriteriene for studiene 190-201 og 190-202. Resultatene fra kontrollgruppen med naturlige historikk demonstrerte at CLN2-sykdom er en raskt progressiv nevrodegenerativ sykdom med forutsigbar reduksjon i motorikk- og språkfunksjoner med en estimert gjennomsnittlig reduksjonsgrad av CLN2-poengsummen på 2 poeng hver 48. uke.

Behandlingseffekt hos pasienter som fikk Brineura ble vurdert ved bruk av den kliniske graderingsskalaen for CLN2, og resultatene ble sammenlignet med den forutsette reduksjonen på 2 poeng per 48. uke i kontrollgruppen med naturlig historikk. I studie 190-201, hadde 20 av 23 (87 %) av pasientene som fikk Brineura i 48 uker ingen ureverserte 2-poengs reduksjoner som observert hos den ubehandlede pasientpopulasjonen ($p = 0,0002$, binomial testsannsynlighet $p_0 = 0,50$). Totalt 15 av 23 pasientene (65 %) hadde ingen generell reduksjon i CLN2-poengsummen, uavhengig av baseline poengsum, og 2 av disse 15 pasientene økte poengsummen sin med ett poeng i behandlingsperioden. Fem pasienter opplevde en reduksjon på ett enkelt poeng, og 3 pasienter opplevde en reduksjon på 2 poeng.

I studie 190-201 var den gjennomsnittlige reduksjonsgraden hos pasienter behandlet med Brineura 300 mg annenhver uke på 0,40 poeng per 48. uke. Ved sammenligning med den forventede reduksjonsgraden basert på naturlig historikk var studieresultatene statistisk signifikante ($p < 0,0001$) (se tabell 4). Den observerte behandlingseffekten ble ansett som klinisk betydningsfull sett i lys av den naturlige historikken av ubehandlet CLN2-sykdom.

Tabell 4: 0 til 6 poengs CLN2-klinisk graderingsskala for motorikk og språk: Reduksjonsgrad over 48 uker (ITT-populasjon)

Reduksjonsgrad (poeng/48 uker) ^a	Totalt (n = 23)	p-verdi ^b
Gjennomsnitt (SD)	0,40 (0,809) ^c	<0,0001
Median	0,00	
Min, maks	-0,88, 2,02	
95 % KI-grenser	0,05, 0,75	

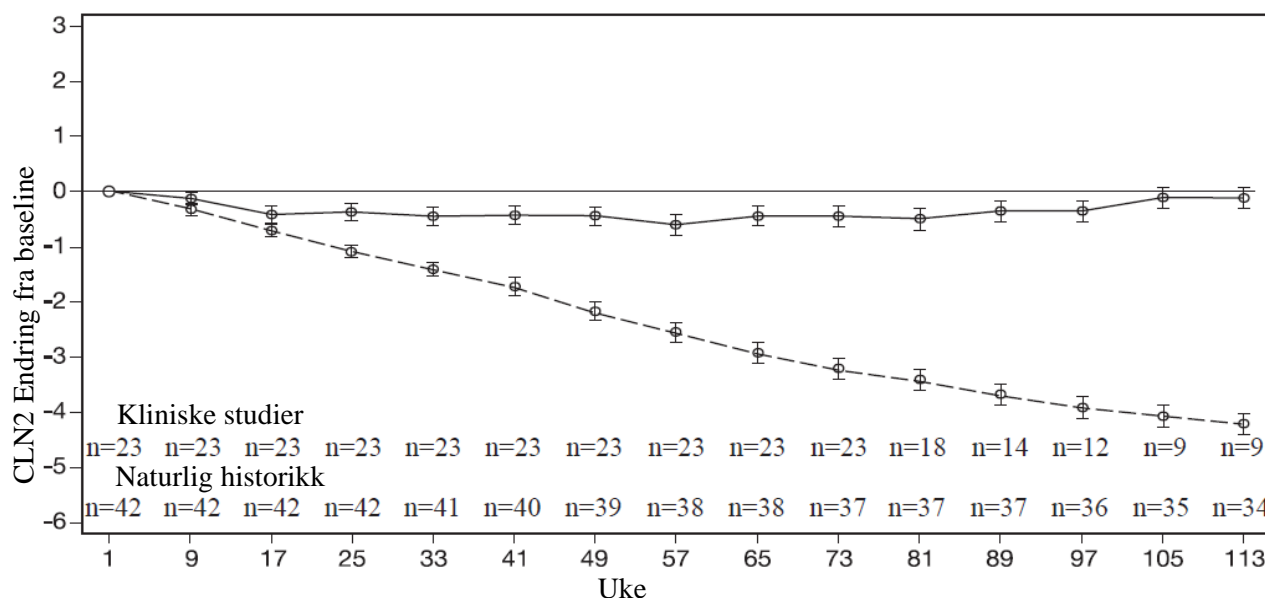
^a Pasientenes reduksjonsgrad per 48 uker: (baseline CLN2-skår - siste CLN2-skår) / (tid forløpt i enheter på 48 uker)

^b p-verdi basert på T-test med 1 prøve som sammenligner reduksjonsgraden med verdi 2

^c Positive anslag antyder klinisk reduksjon; negative anslag antyder klinisk forbedring

I den pågående studien 190-202 (per 3. juni 2016), fortsetter reduksjonsgraden hos pasienter behandlet med Brineura sammenlignet med kontrollgruppen (N=42 pasienter) med naturlige historikk å vise varige behandlingseffekter (se figur 2).

Figur 2: Gjennomsnittlig endring fra baseline i CLN2-poengsum (kontrollgruppe med naturlig historikk vs. pasienter behandlet med Brineura 300 mg hver andre uke)



Loddrette linjer representerer standardfeil av gjennomsnitt
Heltrukken linje: Kliniske studier 190-201 og 190-202
Prikkete linje: Kontrollgruppe med naturlig historikk 190-901

Syn- og anfallsskår kombinert med CLN2-skår (motoriske områder og språkområder) er fortsatt stabile. MRI-volumetrimålinger viser en svekket tapsfrekvens.

Pediatrik populasjon

Det er viktig å initiere behandling hos barn så unge som mulig, selv om pasienter under 3 år ikke var inkludert i den pivotale studien.

Studie 190-203 er en pågående, åpen klinisk studie som evaluerer sikkerhet og effekt hos pasienter fra fødsel til 18 års alder. Dosering var basert på analyser av forskjeller i hjernemasseverdier for barn under 3 år. Sikkerhetsresultatene hittil hos yngre pasienter ser ut til å være konsistente med sikkerhetsprofilen som er sett hos eldre barn. For tiden foreligger ingen kliniske erfaringer med Brineura hos barn under 2 år (se pkt. 4.8).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Brineura i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved CLN2 (se pkt. 4.2 for informasjon ompediatrik bruk).

Særskilt grunnlag

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til cerliponase alfa ble evaluert hos pasienter med CLN2-sykdom som fikk intracerebroventrikulære infusjoner med 300 mg i løpet av ca 4,5 time én gang hver andre uke.

Alle farmakokinetiske parametre var tilsvarende etter initiell infusjon på dag 1 og etter uke 5 og 13, og indikerte ingen tydelig akkumulering eller tidsavhengig farmakokinetikk av cerliponase alfa i CSF eller plasma når administrert med en dose på 300 mg hver andre uke. Farmakokinetiske parametre for CSF ble vurdert hos 17 pasienter og er oppsummert i tabell 5 under. Farmakokinetikk for cerliponase alfa plasma ble vurdert hos 13 pasienter, og gjennomsnittsnittlig T_{max} på 12 timer (fra start av infusjon), gjennomsnittlig C_{max} på 1,39 $\mu\text{g/ml}$, og gjennomsnittlig AUC_{0-t} på 24,1 $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ ble karakterisert. Det var ingen tydelig virkning av serum eller CSF ADA på plasma eller farmakokinetikken til CSF.

Tabell 5: Farmakokinetiske egenskaper etter første intracerebroventrikulær infusjon (omtrent 4 timers varighet) med 300 mg cerliponase alfa i CSF

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

* T_{max} uttrykt som tid fra start av 4 timers infusjon og lagt frem som en median [min, max], og inntraff ved første innsamlingstidspunkt etter infusjon

Distribusjon

Estimert distribusjonsvolum av cerliponase alfa etter intracerebroventrikulær infusjon av 300 mg ($V_z = 435$ ml) overstiger typisk CSF-volum (100 ml), og antyder distribusjon til vev utenfor CSF. De høye ratioene CSF til plasma i C_{max} og AUC_{0-t} (omtrent 1000 og 400, henholdsvis) antyder at det meste av den administrerte cerliponase alfa forblir lokalisert inne i sentralnervesystemet.

Intracerebroventrikulær administrering av cerliponase alfa er ikke forventet å føre til behandlingskonsentrasjoner i øyet på grunn av begrenset tilgang fra CSF til de berørte cellene i netthinnen og tilstedeværelse av blod-retina-barrieren.

Eliminasjon

Cerliponase alfa er et protein og er forventet å bli metabolsk degradert gjennom peptidhydrolyse. Nedsatt leverfunksjon forventes derfor ikke å påvirke farmakokinetikken til cerliponase alfa.

Utskillelse av cerliponase alfa fra nyrene er vurdert som en mindre clearancevei.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Begrensede prekliniske sikkerhetsdata for cerliponase alfa ble generert fra toksisitetsstudier med enkeltdose hos aper og med gjentatte doser i en dachshund hundemodell for klassisk sen-infantil nevralt ceroid lipofuscinose type 2. Denne sykdomsmodellen tjente først og fremst til å undersøke de farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskapene til cerliponase alfa, men også til å vurdere stoffets toksisitet. Men resultatene av disse studiene hos dachshunder kan ikke med pålitelighet forutsette menneskelig sikkerhet, fordi regimet med infusjoner med cerliponase alfa var forskjellig og veldig variabelt selv innenfor den samme studien på grunn av vanskeligheter med det inneliggende katetersystemet og fremtredende hypersensitivitetsreaksjoner. I tillegg inkluderte disse undersøkelsene et meget lavt antall dyr, først og fremst testede enkeltdosegrupper, og manglet egnede kontroller. Derfor kan ikke preklinisk utvikling konkluderes med hensyn til klinisk sikkerhet av cerliponase alfa. Gentoksitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksitet er ikke blitt undersøkt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Brineura infusjonsvæske, oppløsning og utskyllingsoppløsning

Dibasisk natriumfosfatheptahydrat
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Natriumklorid
Kaliumklorid
Magnesiumkloridheksahydrat
Kalsiumkloriddihydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

Tint Brineura og utskyllingsoppløsning må brukes umiddelbart. Legemidlet skal først trekkes ut av de uåpnede hetteglassene umiddelbart før bruk. Dersom umiddelbar bruk ikke er mulig, skal uåpnede hetteglass med Brineura eller utskyllingsoppløsning oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C) og brukes innen 24 timer.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er demonstrert i opptil 12 timer ved romtemperatur (19 °C - 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn, må åpne hetteglass eller legemiddel i sprøyter brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukeren som står ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser under bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares stående i fryser (fra - 25 °C til - 15 °C).
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Transport av hetteglass

Transporteres og distribueres nedfrosset (fra -85 °C til -15 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brineura infusjonsvæske, oppløsning og utskyllingsoppløsning

Hetteglass (type 1 hetteglass) med propp (butylgummi), et vippelukk (polypropylen) og en krympeforsegling (aluminium). Brineura har et grønt vippelukk og utskyllingsoppløsningen har et gult vippelukk.

Pakningsstørrelse:

Hver pakning inneholder to hetteglass, som inneholder 150 mg cerliponase alfa i 5 ml infusjonsvæske, oppløsning hver, og ett hetteglass, som inneholder 5 ml utskyllingsoppløsning.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Brineura bør administreres med infusjonskomponenter som er påvist å være kjemisk og fysisk kompatible med administrering av Brineura og utskyllingsoppløsning. CE-merket intracerebroventrikulært tilgangsutstyr og avhendbare komponenter som er listet opp under, eller tilsvarende, skal brukes for å levere Brineura.

Brineura er kompatibel med intracerebroventrikulært tilgangsutstyr som er lagd av en silikonkuppel med en sokkel av rustfritt stål eller polypropylen som er festet til et silikonkateter.

Brineura er kompatibel med avhendbare infusjonskomponenter fremstilt i PVC, PVC (uten DEHP) polyetylen, polyetersulfon (PES), polypropylen (PP), og PTFE.

Preparering for administrering av Brineura og utskyllingsoppløsning

Følgende komponenter (følger ikke med) er nødvendige for riktig administrering av Brineura og utskyllingsoppløsning (se figur 1 i pkt. 4.2). Alle infusjonskomponentene må være sterile. Brineura og utskyllingsoppløsningen leveres og lagret i frossen tilstand (se pkt. 6.4).

- En programmerbar sprøytepumpe med egnet leveringsomfang, nøyaktig leveringsrate, og alarmer for uriktig levering eller okklusjon. Pumpen må være programmert til å levere legemidlet med en konstant rate på 2,5 ml/t
- To sprøyter til engangsbruk kompatible med pumpeutstyret. Det anbefales et sprøytevolum på 10 til 20 ml.
- To hypodermiske kanyler til engangsbruk, (21 G, 25,4 mm).

- Et infusjonssett til engangsbruk. En forlengingsslange kan brukes hvis nødvendig. Det anbefales en lengde på 150 cm til 206 cm (må ikke overstige 400 cm) og en indre diameter på 0,1 cm.
- Et 0,2 µm in-line filter er påkrevet. In-line filteret må være en del av infusjonssettet. In-line filteret må plasseres så nær kanyleporten som mulig.
- En Huber-nål med en gauge på 22 eller mindre og en foreslått lengde på 16 mm. Se anbefalinger for kanyleporten fra produsenten av intracerebroventrikulært tilgangsutstyr.
- En tom, steril kanyle til engangsbruk (for innhenting av CSF for å sjekke åpenhet).

Tin Brineura og utskyllingsoppløsningen

Tin Brineura hetteglass og hetteglasset med utskyllingsoppløsningen ved romtemperatur i omtrent 60 minutter. **Ikke** tine eller varme opp hetteglass på noen annen måte. **Ikke** ryst hetteglassene. Det vil oppstå kondensering i løpet av tineperioden. Det anbefales å tine hetteglassene utenfor esken.

Brineura og utskyllingsoppløsning må være helt tint og brukes umiddelbart (se pkt. 6.3).

Ikke frys ned hetteglass eller kanyler som inneholder Brineura eller utskyllingsoppløsning på nytt.

Inspiser hetteglassene med tint Brineura og utskyllingsoppløsning

Inspiser hetteglassene for å sikre at de er helt tint. Brineura oppløsning skal være klar til gjennomiktig og fargeløs til svakt gul. Brineura hetteglass kan tidvis inneholde tynne gjennomsiktede fibre eller opake partikler. Disse naturlig forekommende partiklene er cerliponase alfa. Partiklene fjernes gjennom et 0,2 µm in-line filter uten at det har påviselig effekt på renheten og styrken til Brineura.

Utskyllingsoppløsningen kan inneholde partikler som oppløser seg når hetteglasset har tint. Utskyllingsoppløsningen skal være klar og fargeløs.

Ikke bruk oppløsningene dersom de er misfargede eller det er andre fremmedlegemer i oppløsningene.

Trekke ut Brineura

Marker en ubrukt steril spøyte «Brineura» og fest en kanyle til sprøyten. Fjern de grønne vippelokkene fra begge hetteglassene med Brineura. Bruk aseptisk teknikk og trekk ut påkrevet volum av oppløsning med Brineura (se tabell 1 i avsnitt 4.2) inn i den sterile sprøyten merket «Brineura». Ikke fortynn Brineura. Ikke bland Brineura med andre legemidler. Kast kanylen og tomme hetteglass i henhold til lokale forskrifter.

Trekke ut utskyllingsoppløsning

Fastsett mengde utskyllingsoppløsning som er nødvendig for å sikre at fullstendig dose med Brineura blir levert til de cerebrale ventriklene. Beregn volumet med utskyllingsoppløsning ved å summere primingvolumet av alle infusjonskomponentene, inkludert det intracerebroventrikulære tilgangsenheten.

Marker en ubrukt steril spøyte med «utskyllingsoppløsning» og fest en kanyle til sprøyten. Ta av det gule vippelokket på hetteglasset med utskyllingsoppløsningen. Bruk aseptisk teknikk og trekk ut egnet volum med utskyllingsoppløsning fra hetteglasset i den nye sterile sprøyten merket «utskyllingsoppløsning». Kast kanylen og hetteglasset med den gjenværende oppløsningen i henhold til lokale forskrifter.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel og legemiddelrester bør destrueres i overensstemmelse med lokale forskrifter.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1192/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. mai 2017
Dato for siste fornyelse:

10. DATO FOR TEKSTREVISJON

Detaljert informasjon om dette legemiddelet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER
AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ
SÆRSKILT GRUNNLAG**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive, Novato
94949
United States

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før markedsføring av Brineura i hvert medlemsland (MS), skal innehaveren av markedsføringstillatelsen enes med nasjonal kompetent enhet om innhold i og format på opplæringsmaterialet, inkludert kommunikasjonsmedia, distribusjonsmåter og alle andre henseender i programmet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal påse at i hvert medlemsland Brineura blir markedsført, skal helsepersonell som forventes å håndtere/administrere produktet motta et opplæringsprogram (dvs. en doserings- og administreringshåndbok), som er ment å forebygge og/eller minimalisere den viktige identifiserte risikoen ved bruk av utstyret (infeksjon, blokkering, dislokasjon), som inneholder informasjon om:

- Hvordan oppbevare Brineura;
- Komplikasjoner knyttet til utstyret (dvs. infeksjoner, lekkasje fra utstyret og/eller utstyrsvikt; enhetens integritet bør kontrolleres av en av en nevrokirurg);
- Hvordan forberede Brineura og utskyllingsoppløsningen;
- En detaljert, trinnvis beskrivelse av Brineura intracerebroventrikulære infusjon og administrering av utskyllingsoppløsningen (gis etter at infusjon med Brineura er fullført)
- Hvordan overvåke pasienter som får Brineura.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: Study 190-504. For å kunne vurdere sikkerheten til cerliponase alfa på lang sikt, inkludert forekomsten av alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner og anafylaktiske reaksjoner, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen innlevere resultater av en studie basert på en egnet kilde av data fra et register med pasienter med nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2).	Årlige rapporter skal innleveres som del av den årlige revurderingen
Effektstudie etter markedsføring (PAES): Study 190-203. For å kunne evaluere behandlingseffekten som en forsinkelse i progresjon av CLN2 i motorisk og språklig klinisk skala, og for ytterligere å vurdere sikkerheten og toleransen av cerliponase alfa, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra studie 190-203, som inkluderer minst 5 pasienter under 2 år.	Februar 2023

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Brineura 150 mg infusjonsvæske, oppløsning
cerliponase alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass med Brineura inneholder 150 mg cerliponase alfa i 5 ml oppløsning (30 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Brineura og hjelpestoffer i utskyllingsoppløsningen.
Dibasisk natriumfosfat heptahydrat;
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Natriumklorid;
Kaliumklorid;
Magnesiumkloridheksahydrat;
Kalsiumkloriddihydrat;
Vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning
150 mg/5 ml
To hetteglass med 5 ml Brineura infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass med 5 ml utskyllingsoppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Kun til engangsbruk
Tines ved romtemperatur og brukes umiddelbart.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intracerebroventrikulær bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Åpnede hetteglass eller produkt i sprøyter skal brukes øyeblikkelig. Brukeren står ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares stående i fryser (-25 °C til -15 °C).

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Transporteres og distribueres nedfrosset (fra - 85°C til - 15°C).

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED AVHENDING AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL FRA SLIKE LEGEMIDLER**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1192/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS (Brineura infusjonsvæske, oppløsning)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Brineura 150 mg infusjonsvæske, oppløsning
cerliponase alfa
Intracerebroventrikulær bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

150 mg/5 ml

6. ANNET

Tines før bruk.
Administrer Brineura før utskyllingsoppløsningen.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS (utskyllingsoppløsning)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Utskyllingsoppløsning for Brineura
Intracerebroventrikulær bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

Tines før bruk.
Administrer utskyllingsoppløsning etter Brineura.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Brineura 150 mg infusjonsvæske, oppløsning cerliponase alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver bivirkning du måtte få. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spor lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Hvis du eller barnet ditt opplever bivirkninger, kontakt lege. Dette inkluderer bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Brineura er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Brineura.
3. Hvordan du bruker Brineura
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Brineura
6. Innholdet i pakningen og annen informasjon

1. Hva Brineura er og hva det brukes mot

Brineura inneholder virkestoffet cerliponase alfa, som tilhører en gruppe legemidler kjent som enzymerstatningsbehandlinger. Det brukes til behandling av pasienter med nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl peptidase 1 (TPP1)-mangel.

Mennesker med CLN2-sykdom mangler et enzym kalt TPP1, eller de har for lite av det, og dette fører til ansamling av stoffer kalt lysosomale lagringsmaterialer. Hos mennesker med CLN2-sykdom ansamles disse materialene i visse deler av kroppen, hovedsakelig hjernen.

Hvordan Brineura virker

Dette legemidlet erstatter det manglende enzymet TPP1, som minimerer ansamlingen av lysosomale lagringsmaterialer. Dette legemidlet virker for å forsinke sykdomsprogresjonen.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Brineura

Bruk ikke Brineura

- Dersom du eller barnet ditt har hatt livstruende allergiske reaksjoner på cerliponase alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), og reaksjonene fortsetter å vise seg når cerliponase alfa gis på nytt.
- Dersom du eller barnet ditt har et implantert utstyr i hjernen for å drenere ekstra hjernevæske.
- Dersom du eller barnet ditt viser tegn til infeksjon som skyldes utstyret eller får problemer forbundet med utstyret. Legen kan beslutte å fortsette behandlingen når infeksjonen har gått over eller problemet er løst.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før barnet ditt får Brineura.

- Du eller barnet ditt kan få problemer med det implanterte enheten under behandling med Brineura (se avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»), inkludert infeksjon eller feil i enheten. Tegn på at du eller barnet ditt kan ha en infeksjon omfatter feber, hodepine, stivhet i nakken, lysfølsomhet, kvalme, oppkast og endring i mental status. Tegn på problemer med enheten omfatter hevelse, rødhet i hodebunnen, væskelekkasje fra enheten og utposninger i hodebunnen. Behandlingen kan avbrytes dersom enheten må erstattes eller til infeksjonen har gått over. Innen 4 år med bruk må tilgangsenheten kanskje skiftes ut. Dette blir bestemt av legen din. Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt legen din.
- Dette legemidlet kan fremkalle livstruende allergiske reaksjoner (anafylaktiske reaksjoner). Legen vil overvåke deg eller barnet ditt for symptomer på livstruende allergiske reaksjoner som urticaria, kløe eller rødme, hovne lepper, tunge og / eller hals, frysninger, økt hjerterytme, kortpustethet, heshet, blåaktig farge på fingertuppene eller lepper, lav muskeltonus, besvimelse, diaré eller inkontinens. Dersom disse symptomene oppstår, må du oppsøke medisinsk behandling umiddelbart.
- Legen vil sjekke din eller ditt barns hjerterytme, blodtrykk, respirasjonsrytme, og temperatur før, under og etter behandling. Legen kan bestemme ytterligere overvåking dersom det er nødvendig.
- Legen vil kontrollere om det er unormale elektriske hjerteraktiviteter (EKG) hver 6. måned. Dersom du eller barnet ditt har hatt hjerterproblemer tidligere, vil legen eller sykepleieren overvåke hjerteraktiviteten din i løpet av hver infusjon.
- Legen kan sende prøver av hjernevæske for å sjekke om det finnes tegn til infeksjon.
- Dette legemidlet har ikke blitt gitt til pasienter med avansert sykdom ved behandlingsstart eller til barn under 2 år. Legen din vil snakke med deg om Brineura er riktig for deg eller barnet ditt.

Andre legemidler og Brineura

Snakk med lege dersom du eller barnet ditt tar, eller nylig har tatt, eller kan komme til å ta andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du må ikke bli behandlet med dette legemidlet under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Det er ikke kjent om legemidlet kan skade det ufødte barnet.

Du må ikke bli behandlet med dette legemidlet dersom du ammer. Det er ikke kjent om legemidlet går over i morsmelk hos mennesker.

Virkingen av dette legemidlet på menneskets fertilitet er ukjent.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke kjent om dette legemidlet påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Snakk med legen din.

Brineura inneholder natrium og kalium

Dette legemidlet inneholder 17,4 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,87 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som "kaliumfritt".

3. Hvordan du vil bli gitt Brineura

Du eller barnet ditt må ha kirurgi for implantering av enheten som leverer dette legemidlet. Enheten bidrar til at legemidlet når en spesifikk del av hjernen.

Dette legemidlet vil bli gitt av lege med kjennskap til legemidler som gis intracerebroventrikulært (infusjon i hjernevæsken) på sykehus eller klinikk.

Dette legemidlet har ikke blitt gitt til pasienter under 2 år eller eldre enn 8 år (ved starten av den kliniske utprøvingen). Det finnes begrensede erfaringer fra et mindre antall 2 år gamle pasienter.

De anbefalte dosene av dette legemidlet er basert på alderen til barnet ditt, og gis hver annen uke som følger:

- fra fødsel til < 6 mnd: 100 mg
- 6 mnd til < 1 år: 150 mg
- 1 år til < 2 år: 200 mg (første 4 doser), 300 mg (alle andre doser)
- ≥ 2 år: 300 mg

Legen vil kanskje justere dosen din eller dosen til barnet ditt eller tidsrommet legemidlet blir gitt, hvis du eller barnet ditt ikke tåler infusjonen, hvis det oppstår en allergisk reaksjon eller det er en mulig økning av hjernestrykket.

Legemidlet skal pumpes sakte gjennom det implanterte enheten. Etter at legemidlet er gitt, gis en kortere infusjon av en oppløsning for å skylle ut Brineura fra infusjonsutstyret så hele dosen når hjernen. Legemidlet og utskyllingsoppløsningen vil bli gitt i løpet av 2 til 4 timer og 30 minutter i henhold din eller ditt barns dose. Legen kan redusere dosen eller infusjonshastigheten basert på responsen din under behandling.

Legen kan gi deg eller barnet ditt legemidler, som antipyretika, for å redusere feberen, eller antihistaminer for å behandle allergiske reaksjoner før hver behandling med dette legemidlet for å redusere bivirkninger som kan oppstå i løpet av eller kort etter behandling.

Hvis du har ytterligere spørsmål, snakk med legen din.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med lege eller sykepleier dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 pasienter):

- muskeleramper (anfall)
- reaksjoner under eller kort tid etter å ha tatt legemidlet, som hudutslett, kløe eller rødme, opphovnede lepper, tunge og/eller hals, kortpustethet, heshet, blåaktig farge på fingertuppene eller leppene, lav muskeltonus, besvimelse eller inkontinens

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 pasienter):

- utstysrelaterte bakterielle infeksjoner
- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktiske reaksjoner)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- hjernebetennelse (meningitt) som følge av utstysrelatert infeksjon

Dette legemidlet kan forårsake andre bivirkninger:

Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 pasienter):

- feber
- oppkast
- irritabelhet
- hodepine
- økte eller reduserte proteinverdier i hjernevæsken oppdaget ved laborietester
- avvikende resultater i elektrisk hjerteaktivitet (EKG)
- økt antall celler i spinalvæsken oppdaget ved laborietester
- infeksjon i nesen eller halsen (forkjølelse)
- problemer med nålen (infusjonsnålen faller ut av den implanterte enheten)

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 pasienter):

- saktere hjerteslag
- utstyret (enheten) virker ikke riktig på grunn av en blokkering som ble oppdaget under forberedelse til infusjon
- smerte
- utslett
- elveblest (urtikaria)
- «hodet henger» (haken faller mot brystet)
- magesmerter
- lekkasje på utstyret
- blemmer i munnen og på tungen
- opphovning eller rødhet av øyelokket og den hvite delen av øyet (konjunktivitt)
- nervøsitet
- mage-tarm sykdommer

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- utstyret forflyttes og virker ikke riktig under forberedelse til infusjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Brineura

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassene og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares stående i fryser (fra -25 °C til -15 °C). Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys. Transporteres og distribueres nedfrosset (fra -85 °C til -15 °C).

Tint Brineura og utskyllingsoppløsning skal brukes umiddelbart. Dette legemidlet skal først trekkes ut av de uåpnede hetteglassene umiddelbart før bruk. Dersom umiddelbar bruk ikke er mulig, må uåpnede hetteglass med Brineura eller utskyllingsoppløsning oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C) og brukes innen 24 timer.

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er blitt demonstrert for opptil 12 timer ved romtemperatur (19 °C - 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn må åpne hetteglass, legemidler eller produkt i sprøyter brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er det brukeren som står ansvarlig for oppbevaringstid og oppbevaringsbetingelser før bruk.

Legen eller farmasøyten er ansvarlig for å oppbevare Brineura. De er også ansvarlige for å kaste ubrukt Brineura på en riktig måte.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Brineura

- Virkestoff er cerliponase alfa. Hvert hetteglass med Brineura inneholder 150 mg cerliponase alfa i 5 ml oppløsning. Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 30 mg cerliponase alfa.
- Andre innholdsstoffene i Brineura infusjonsvæske, oppløsning og utskyllingsoppløsningen er: dibasisk natriumfosfatheptahydrat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, natriumklorid, kaliumklorid, magnesiumkloridheksahydrat, kalsiumkloriddihydrat, og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Brineura inneholder natrium og kalium»).

Hvordan Brineura ser ut og innholdet i pakningen

Brineura og utskyllingsoppløsningen er infusjonsvæsker, oppløsninger. Brineura infusjonsvæske, oppløsning er klar til svakt gjennomsiktig, fargeløs til svakt gul, og kan tidvis inneholde tynne gjennomskinnelige fibre eller ugjennomskinnelige partikler. Utskyllingsoppløsningen er klar og fargeløs.

Pakningsstørrelse: Hver pakning inneholder to hetteglass med Brineura infusjonsvæske, oppløsning og ett hetteglass med utskyllingsoppløsning, som hver inneholder 5 ml oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av sykdommen forekommer svært sjeldent.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

VEDLEGG IV
GRUNNLAG FOR ÉN YTTERLIGERE FORNYELSE

Grunnlag for én ytterligere fornyelse

Basert på de dataene som er blitt tilgjengelige etter at den opprinnelige markedsføringstillatelsen ble innvilget, anser CHMP at nytte/risiko-forholdet for Brineura forblir positivt, men anser at en ytterligere fornyelse er nødvendig av følgende grunner:

I rammeverket for opprinnelig markedsføringstillatelse under eksepsjonelle forhold har en effektstudie etter markedsføringstillatelse (studie 190-203) blitt innført som en spesifikk forpliktelse (SOB). En grundig vurdering av dataene som helhet er nødvendig ved tidspunktet for innsending av endelig CSR, særlig en grundig vurdering av effekt- og sikkerhetsdata for pasienter under 2 år. Dette omfatter hensiktsmessigheten av de gjeldende doseanbefalingene med hensyn til effekt og sikkerhet hos mindre barn (under 3 år), der det tas hensyn til tilgjengelige PK-data.

En andre fornyelse av markedsføringstillatelsen er nødvendig på grunn av uoppfylt SOB, dvs. en ikke fullført effektstudie etter markedsføringstillatelse, studie 190-203.