

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brineura 150 mg roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu leczniczego Brineura zawiera 150 mg cerliponazy alfa* w 5 ml roztworu.

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 30 mg cerliponazy alfa.

*Wytwarzanej w komórkach jajnika ssaka, chomika chińskiego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 17,4 mg sodu w 5 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Roztwór klarowny do lekko opalizującego i bezbarwny do barwy bladożółtej, który może czasami zawierać cienkie, półprzezroczyste włókna, lub nieprzezroczyste cząstki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Brineura jest wskazany do leczenia ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 (CLN2) choroba, znanej również jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Brineura może być podawany wyłącznie przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny, znający techniki podawania leków do komory mózgowej, w placówkach opieki medycznej.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 300 mg cerliponazy alfa, podawanej w infuzji do komory mózgowej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku poniżej 2 lat, zaleca się mniejsze dawki, patrz punkt *Dzieci i młodzież*.

Zaleca się podanie leków przeciwhistaminowych, wraz z lekami przeciwgorączkowymi lub bez, na 30–60 minut przed rozpoczęciem infuzji.

Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane klinicznie, aby upewnić się, że korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla poszczególnych pacjentów.

Dostosowanie dawki

Może być konieczne rozważenie dostosowania dawki u pacjentów, którzy nie tolerują infuzji. Można zmniejszyć dawkę o 50% i (lub) zmniejszyć szybkość infuzji.

Jeśli infuzja została przerwana na skutek reakcji alergicznej, należy ją wznowić, przy czym szybkość infuzji należy zredukować do około 1/2 szybkości, przy której wystąpiła reakcja alergiczna.

Infuzję należy przerwać i (lub) zwolnić szybkość infuzji u pacjentów, u których w ocenie lekarza leczącego, mógł wystąpić wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego podczas infuzji, na podstawie objawów, takich jak bóle głowy, nudności, wymioty lub obniżenie stanu psychicznego. Te środki ostrożności są szczególnie istotne w przypadku pacjentów w wieku poniżej 3 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Brineura u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Dostępne dane dla dzieci w wieku 2 lat są ograniczone. Nie istnieją żadne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 5.1). Dawkowanie zaproponowane dla dzieci w wieku poniżej 2 lat oszacowano na podstawie masy mózgu.

W badaniach klinicznych rozpoczynano leczenie produktem leczniczym Brineura dzieci w wieku 2 do 8 lat. Dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku powyżej 8 lat są ograniczone. Leczenie powinno opierać się na ocenie korzyści i ryzyka u konkretnego pacjenta, dokonanej przez lekarza.

Dawkowanie jest zależne od wieku pacjentów w czasie leczenia i wymaga odpowiedniego dostosowywania (patrz tabela 1). W przypadku pacjentów w wieku poniżej 3 lat, zalecana dawka jest określona na podstawie dawek stosowanych w prowadzonym badaniu klinicznym 190-203 (patrz punkt 5.1).

Tabela 1: Dawka i objętość produktu leczniczego Brineura

Grupy wiekowe	Całkowita dawka podawana co drugi tydzień (mg)	Objętość roztworu produktu leczniczego Brineura (ml)
Od urodzenia do < 6 miesięcy	100	3,3
Od 6 miesięcy do < 1 roku	150	5
Od 1 roku do < 2 lat	200 (pierwsze 4 dawki) 300 (kolejne dawki)	6,7 (pierwsze 4 dawki) 10 (kolejne dawki)
2 lata i powyżej	300	10

Sposób podawania

Podanie do komory mózgowej.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki w trakcie przygotowywania i podawania.

Produkt leczniczy Brineura i roztwór przepłukujący należy podawać tylko do komory mózgowej. Wszystkie fiolki produktu leczniczego Brineura i roztworu przepłukującego są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

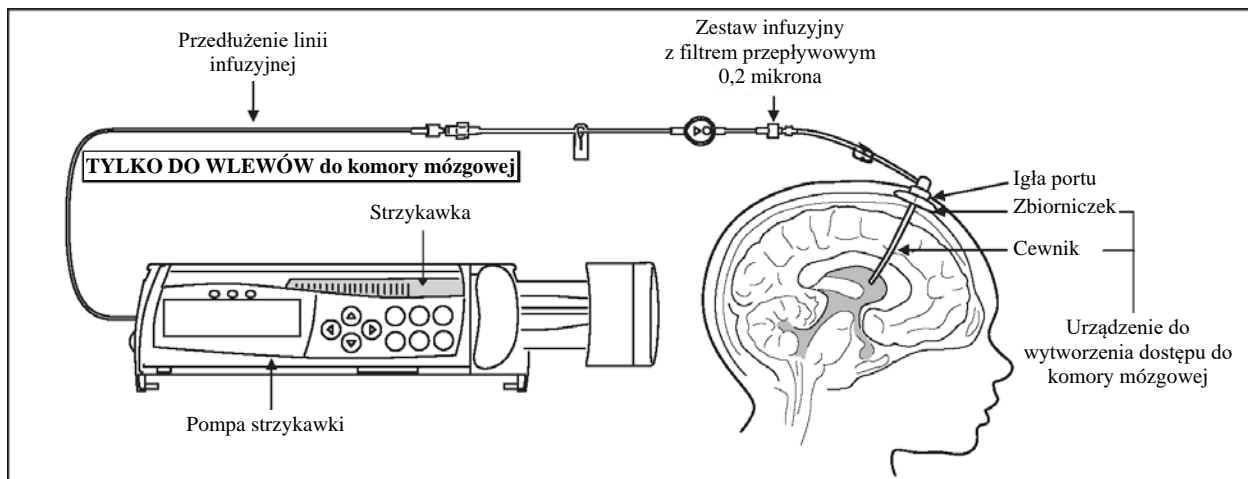
Produkt leczniczy Brineura podaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) przez infuzję za pomocą wszczepionego chirurgicznie zbiornika i cewnika (urządzenie podające do komory mózgowej). Urządzenie podające do komory mózgowej należy wszczepić przed pierwszą infuzją. Wszczepione urządzenie podające do komory mózgowej powinno zapewniać dostęp do komór mózgowych w celu podania produktu leczniczego.

Po podaniu infuzji produktu leczniczego Brineura, należy użyć obliczonej ilości roztworu przepłukującego do przepłukania zestawu infuzyjnego oraz urządzenia podającego do komory mózgowej, aby podać pełną dawkę produktu leczniczego i zapewnić drożność urządzenia podającego do komory mózgowej (patrz punkt 6.6). Fiolki z produktem leczniczym i roztworem przepłukującym należy rozmrozić przed podaniem. Szybkość infuzji produktu leczniczego i roztworu przepłukującego to 2,5 ml na godzinę. Całkowity czas infuzji produktu leczniczego Brineura i roztworu przepłukującego wynosi około od 2 do 4,5 godzin, w zależności od dawki i objętości.

Podanie produktu leczniczego Brineura do komory mózgowej

Produkt leczniczy Brineura należy podać **przed** roztworem przepłukującym.

1. Na linii infuzyjnej umieścić oznaczenie „Wyłącznie do infuzji do komory mózgowej”.
2. Podłączyć strzykawkę zawierającą produkt leczniczy Brineura do przedłużenia linii infuzyjnej, jeśli jest stosowana; w innym przypadku podłączyć strzykawkę do zestawu infuzyjnego. Zestaw infuzyjny musi zawierać filtr przepływowy 0,2 µm. Patrz rys. 1
3. Wstępnie wypełnić zestaw infuzyjny produktem leczniczym Brineura.
4. Skontrolować skórę głowy pod kątem oznak nieszczelności lub usterek urządzenia podającego do komory mózgowej i potencjalnych zakażeń. Nie podawać produktu leczniczego Brineura jeżeli występują oznaki lub objawy ostrej postaci nieszczelności urządzenia podającego do komory mózgowej, awarii urządzenia lub infekcji związanej z urządzeniem (patrz punkty 4.3 i 4.4).
5. Przygotować skórę głowy do infuzji do komory mózgowej przy użyciu techniki aseptycznej zgodnie ze standardowymi praktykami instytucji.
6. Włożyć igłę portu do urządzenia podającego do komory mózgowej.
7. Przyłączyć inną pustą sterylną strzykawkę (nie większą niż 3 ml) do igły portu. Pobrać 0,5 ml do 1 ml PMR w celu sprawdzenia drożności urządzenia podającego do komór mózgowych.
 - **Nie wprowadzać PMR z powrotem do urządzenia podającego do komory mózgowej.** Próbkę płynu mózgowo-rdzeniowego należy rutynowo testować w ramach monitorowania zakażeń (patrz punkt 4.4).
8. Podłączyć zestaw infuzyjny do igły portu (patrz rysunek 1).
 - Zabezpieczyć sprzęt zgodnie ze standardowymi praktykami instytucji.
9. Umieścić strzykawkę z produktem leczniczym Brineura w pompie infuzyjnej strzykawkowej; ustawić tempo wlewu pompy na 2,5 ml na godzinę.
 - Alarmy pompy należy zaprogramować tak, aby włączały się przy najbardziej czułych ustawieniach limitów ciśnienia, tempa i objętości. Szczegółowe informacje dostępne są w instrukcji obsługi producenta pompy infuzyjnej.
 - **Nie należy podawać jako bolus lub ręcznie.**
10. Rozpocząć infuzję produktu leczniczego Brineura z szybkością 2,5 ml na godzinę.
11. Podczas infuzji, co jakiś czas sprawdzać zestaw infuzyjny pod kątem nieszczelności i awarii podawania.
12. Upewnić się, że strzykawka „Brineura” w pompie infuzyjnej jest pusta po zakończeniu infuzji. Odłączyć pustą strzykawkę od pompy, wyjąć i odłączyć od linii infuzyjnej. Pustą strzykawkę należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.



Rysunek 1: Schemat systemu infuzyjnego

Podanie roztworu przepłukującego do komory mózgowej

Roztwór przepłukujący należy podawać **po** zakończeniu infuzji produktu leczniczego Brineura.

1. Podłączyć strzykawkę z obliczoną objętością roztworu przepłukującego do elementów infuzyjnych (patrz punkt 6.6).
2. Umieścić strzykawkę z roztworem przepłukującym w pompie infuzyjnej strzykawkowej; ustawić szybkość wlewu pompy na 2,5 ml na godzinę.
 - Alarmy pompy należy zaprogramować tak, aby włączały się przy najbardziej czułych ustawieniach limitów ciśnienia, szybkości podawania i objętości. Szczegółowe informacje dostępne są w instrukcji obsługi producenta pompy infuzyjnej strzykawkowej.
 - **Nie należy podawać jako bolus lub ręcznie.**
3. Rozpocząć infuzję roztworu przepłukującego z szybkością 2,5 ml na godzinę.
4. Podczas infuzji, co jakiś czas sprawdzać zestaw infuzyjny pod kątem nieszczelności i awarii podawania.
5. Po zakończeniu infuzji upewnić się, że umieszczona w pompie infuzyjnej strzykawka, w której był roztwór przepłukujący jest pusta. Odłączyć pustą strzykawkę od pompy, wyjąć i odłączyć od linii infuzyjnej.
6. Wyjąć igłę portu. Zastosować delikatny ucisk i zabandażować miejsce infuzji zgodnie ze standardowymi praktykami instytucji.
7. Akcesoria do infuzji, igły, niewykorzystane roztwory i inne odpady należy wyrzucić zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego Brineura i roztworu przepłukującego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne na substancję czynną lub którykolwiek ze składników wymienionych w punkcie 6.1, jeśli ponowna próba jest nieudana (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z CLN2 i zastawką komorowo-otrzewnową.

Nie stosować produktu leczniczego Brineura, jeśli pacjent ma objawy wskazujące na nieszczelność lub awarię urządzenia podającego do komory mózgowej lub zakażenie związane z urządzeniem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Powikłania związane z urządzeniem

Produkt leczniczy Brineura musi być podawany przy użyciu techniki aseptycznej w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Brineura zaobserwowano zakażenia, w tym zakażenia podkliniczne i zapalenie opon mózgowych, związane z urządzeniem podającym do komory mózgowej (patrz punkt 4.8). Może występować zapalenie opon mózgowych z następującymi objawami: gorączka, ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności, wymioty i zmiana stanu umysłowego. Próbkę płynu mózgowo-rdzeniowego należy rutynowo testować na obecność zakażeń podklinicznych związanych z urządzeniem. W badaniach klinicznych podawano antybiotyki, wymieniano urządzenie podające do komory mózgowej i kontynuowano stosowanie produktu leczniczego Brineura.

Przed każdą infuzją, osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny skontrolować skórę głowy pod kątem integralności skóry, aby upewnić się, że urządzenie podające do komory mózgowej nie ma usterek. Częste oznaki przecieków i usterek urządzenia to obrzęk, rumień skóry głowy, wynaczynienie płynu lub wybrzuszenia skóry głowy około lub powyżej urządzenia podającego do komory mózgowej. Jednak objawy te mogą występować również w kontekście zakażeń związanych z urządzeniem.

Konieczna jest kontrola miejsca infuzji i drożności w celu wykrycia przecieków i (lub) usterek urządzenia podającego do komory mózgowej przed rozpoczęciem infuzji (patrz punkty 4.2 i 4.3). Objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażeń związanych z urządzeniem mogą nie być oczywiste, dlatego próbki płynu mózgowo-rdzeniowego należy rutynowo testować na obecność zakażeń podklinicznych związanych z urządzeniem. Może być konieczna konsultacja z neurochirurgiem w celu potwierdzenia integralności urządzenia. Podawanie produktu leczniczego Brineura należy przerwać w przypadku awarii urządzenia. Urządzenie dostępne może wymagać wymiany przed kolejnymi infuzjami.

Degradacja materiału zbiornika urządzenia podającego do komory mózgowej następuje po długich okresach stosowania, zgodnie ze wstępnymi wynikami badań laboratoryjnych i jak obserwowano w badaniach klinicznych po około 4 latach stosowania. W dwóch przypadkach klinicznych, urządzenie podające do komory mózgowej nie wykazywało oznak uszkodzenia podczas infuzji; jednak po usunięciu widoczna była degradacja materiału urządzeń i było to zgodne z badaniami laboratoryjnymi urządzenia podającego do komory mózgowej. Urządzenie podające wymieniano i pacjenci wznawiali leczenie produktem leczniczym Brineura. Wymianę urządzenia podającego należy rozważyć przed upływem 4 lat regularnego podawania produktu leczniczego Brineura, jednak zawsze należy upewnić się, że urządzenie podające do komory mózgowej jest stosowane zgodnie z instrukcjami odpowiedniego producenta wyrobu medycznego.

W przypadku powikłań związanych z urządzeniem podającym do komory mózgowej, patrz zalecenia producenta urządzenia na etykiecie.

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze skłonnością do powikłań w wyniku podawania produktów leczniczych do komór mózgowych, w tym pacjentów z wodogłowiem obturacyjnym.

Monitorowanie kliniczne i laboratoryjne

Objawy czynności życiowych powinny być monitorowane w placówce opieki zdrowotnej przed rozpoczęciem infuzji, okresowo podczas infuzji i po zakończeniu infuzji. Po zakończeniu infuzji, należy ocenić stan kliniczny pacjenta. Obserwacja może być konieczna przez dłuższy okres, jeżeli są ku temu wskazania kliniczne, zwłaszcza u pacjentów w wieku poniżej 3 lat.

Należy monitorować zapis EKG podczas infuzji u pacjentów z bradykardią, zaburzeniami przewodzenia albo z wadami strukturalnymi serca w wywiadzie, gdyż u niektórych pacjentów z chorobą CLN2 mogą wystąpić zaburzenia przewodzenia lub choroby serca. U pacjentów z czynnością serca w normie należy regularnie monitorować 12-kanalowy zapis EKG co 6 miesięcy.

Próbki płynu mózgowo-rdzeniowego należy rutynowo testować na obecność zakażeń podklinicznych związanych z urażeniem (patrz punkt 4.2).

Reakcje anafilaktyczne

Podczas stosowania produktu leczniczego Brineura zgłaszano reakcje anafilaktyczne. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności i umożliwić łatwy dostęp do pomocy medycznej podczas podawania produktu leczniczego Brineura. Jeżeli wystąpią reakcje anafilaktyczne, infuzję należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne. Należy uważnie obserwować pacjenta w trakcie i po infuzji. W przypadku wystąpienia anafilaksji należy zachować ostrożność przy ponownym podaniu.

Zawartość sodu i potasu

Ten produkt leczniczy zawiera 17,4 mg sodu w fiolce produktu leczniczego Brineura i roztworu płuczącego, co odpowiada 0,87% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mml (39 mg) potasu na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od potasu”.

Dzieci i młodzież

Badania kliniczne nie objęły żadnych pacjentów z zaawansowaną progresją choroby w momencie rozpoczęcia leczenia i nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat. U pacjentów, u których występuje zaawansowana choroba CLN2 i u noworodków integralność bariery krew-mózg może być zaburzona. Działanie, jakie potencjalnie zwiększona ekspozycja na produkt leczniczy wywiera na struktury obwodowe, nie jest znane.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Cerliponaza alfa jest rekombinowanym ludzkim białkiem. Ekspozycja ogólnoustrojowa jest ograniczona w wyniku podawania do komory mózgowej, zatem interakcje między cerliponazą alfa i lekami metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450 są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania cerliponazy alfa u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań nad wpływem cerliponazy alfa na rozród u zwierząt. Nie wiadomo, czy cerliponaza alfa może spowodować uszkodzenie płodu u kobiet w ciąży, ani czy może wpływać na zdolności rozrodcze. Kobiety w ciąży mogą przyjmować produkt leczniczy Brineura tylko w przypadku wyraźnej konieczności.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania cerliponazy alfa/metabolitów do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania produktu leczniczego Brineura.

Płodność

Nie przeprowadzono badań wpływu cerliponazy alfa na płodność u ludzi lub zwierząt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu cerliponazy alfa na zdolność prowadzenia i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane opisane w tym punkcie były oceniane u 24 pacjentów z chorobą CLN2, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Brineura w badaniach klinicznych trwających do 141 tygodni lub w ramach doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. Najczęstsze (> 20%) działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych produktu leczniczego Brineura to gorączka, małe stężenie białka w PMR, zmiany w zapisie EKG, wymioty, zakażenia górnych dróg oddechowych i nadwrażliwość. Żaden z pacjentów nie musiał przerwać leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zaobserwowane działania niepożądane są wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania wg. konwencji MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznanne (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Częstość występowania działań niepożądanych podczas stosowania produktu leczniczego Brineura

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	MedDRA Preferowany termin	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcja górnych dróg oddechowych Zapalenie spojówek Zakażenie związane z urządzeniem ^a Zapalenie opon mózgowych	Bardzo często Często Często Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość Reakcja anafilaktyczna	Bardzo często Często
Zaburzenia psychiczne	Drażliwość	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Napady drgawek ^b Ból głowy Pleocytoza płynu mózgowo-rdzeniowego Opadanie głowy	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często
Zaburzenia serca	Bradykardia	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Ból brzucha	Bardzo często Często

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	MedDRA Preferowany termin	Częstość występowania
	Pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej Pęcherze na języku Zaburzenia żołądka i jelit	Często Często Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka Pokrzywka	Często Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ^c Roztrzęsienie Ból	Bardzo często Często Często
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie białka w PMR Nieprawidłowości zapisu EKG Zmniejszone stężenie białka w PMR	Bardzo często Bardzo często Bardzo często
Usterki produktu	Usterki urządzenia: Nieszczelne urządzenie Okłuzja urządzenia ^d Przemieszczenie urządzenia ^e Problem z igłą ^f	Często Często Nieznana Bardzo często

^a*Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermis*

^bAtoniczne napady padaczkowe, drgawki kloniczne, upadki, padaczka, uogólnione napady toniczno-kloniczne, padaczka miokloniczna, napady częściowe, napady małe, napady drgawkowe, napady gromadne i status epilepticus

^cGorączka obejmuje łącznie preferowane terminy „gorączka” i „wzrost temperatury ciała”

^dZator przepływu w cewniku

^ePrzemieszczenie urządzenia nie wystąpiło w badaniach klinicznych

^fWysunięcie się igły infuzyjnej

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Drgawki

Drgawki są częstym i spodziewanym objawem choroby CLN2. Ogółem, u 23 (96%) pacjentów leczonych cerliponazą alfa wystąpiły zdarzenia, które można zaklasyfikować według systemu MedDRA jako drgawki. Najczęściej zgłaszane zdarzenia, którym towarzyszą drgawki, to napady padaczkowe, padaczka i uogólnione napady toniczno-kloniczne. Drgawki o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, stopnia 1 do 2, wystąpiły w 17% przypadków podczas podawania cerliponazy alfa. Uznano, że 6% wszystkich przypadków drgawek były związane z cerliponazą alfa. Ich przebieg wahał się od łagodnego do ciężkiego, stopień 1-4 wg . CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Drgawki ustały po zastosowaniu standardowych środków przeciwdrgawkowych i nie spowodowały przerwania stosowania produktu leczniczego Brineura.

Nadwrażliwość

Reakcje alergiczne zaobserwowano u 14 z 24 (58%) pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Brineura. Ciężkie (stopień 3 wg. CTCAE) reakcje alergiczne wystąpiły u trzech pacjentów. U żadnego z tych pacjentów nie przerwano leczenia. Najczęstsze objawy obejmowały gorączkę z wymiotami, pleocytozę lub drażliwość, które są niezgodne z klasyczną nadwrażliwością pochodzenia immunologicznego. Te reakcje niepożądane zaobserwowano podczas infuzji lub w ciągu 24 godzin po zakończeniu infuzji. Nie wpływały one na leczenie. Objawy ustąpiły z czasem lub po podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych i (lub) glikokortykosteroidów.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwekowe (ang. anti-drug antibodies, ADAs) wykryto zarówno w surowicy krwi, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym odpowiednio u 79% i 21% pacjentów leczonych cerliponazą alfa przez okres do 107 tygodni. W płynie mózgowo-rdzeniowym nie wykryto przeciwciał neutralizujących lek (ang. drug-specific neutralising antibodies, NAb) specyficznych w stosunku do produktu leczniczego, zdolnych do hamowania wychwytu cerliponazy alfa za pośrednictwem receptora komórkowego. Nie stwierdzono związku między mianami ADA w surowicy lub PMR a częstością lub nasileniem reakcji alergicznych. Pacjentów, którzy doświadczyli umiarkowanych zdarzeń niepożądanych w postaci reakcji alergicznych, przetestowano na obecność przeciwciał IgE specyficznych w stosunku do produktu leczniczego; uzyskano wynik ujemny. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wyższymi mianami ADA i pogorszeniem wartości parametrów oceny skuteczności. Nie stwierdzono zauważalnego wpływu ADA w surowicy lub PMR na farmakokinetykę osocza lub PMR.

Dzieci i młodzież

Dane pochodzą z obecnie prowadzonego badania klinicznego dwóch pacjentów w wieku 2 lat, u których stosowany jest produkt leczniczy Brineura w dawce 300 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1). Obydwaj pacjenci otrzymali po 8 wlewów i ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Brineura u tych pacjentów zdaje się być zgodny z profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym u dzieci starszych. Obecnie nie są dostępne żadne dane kliniczne odnośnie podawania produktu leczniczego Brineura dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych informacji.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy, kod ATC: A16AB17.

Mechanizm działania

Cerliponaza alfa jest rekombinowaną formą ludzkiej tripeptydylopeptydazy 1 (rhTPP1). Cerliponaza alfa to proteolityczny, nieaktywny proenzym (zymogen), który jest aktywowany w lizosomie. Cerliponaza alfa jest pobierana przez komórki docelowe i przenoszona do lizosomów przez niezależny od kationu receptor mannozo-6-fosforanu (Ci-MPR, znany również jako receptor M6P/IGF2). Profil glikozylacji cerliponazy alfa powoduje spójny wychwyt komórkowy i skierowanie do lizosomu w celu aktywacji.

Aktywowany enzym proteolityczny (rhTPP1) rozszczepia tripeptydy z N-końca docelowego białka bez określonej swoistości substratowej. Nieodpowiednie stężenie TPP1 powoduje chorobę CLN2, która prowadzi do neurodegeneracji, utraty funkcji neurologicznych i śmierci w dzieciństwie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Brineura oceniono w otwartej próbie klinicznej z eskalacją dawki 190-201 oraz w prowadzonym obecnie długotrwałym badaniu przedłużonym 190-202 u pacjentów z chorobą CLN2 w porównaniu z nieleczonymi pacjentami z chorobą CLN2 z bazy danych choroby z naturalnym przebiegiem (grupa kontrolna z naturalnym przebiegiem choroby). W tych badaniach użyto łącznych danych skali klinicznej oceny zaburzeń ruchu i mowy specyficznych dla tej choroby (patrz tabela 3) w celu oceny progresji choroby. Zaburzenia są klasyfikowane od 3 (zasadniczo normalny) do 0 (zaburzenia w stopniu głębokim). Maksymalna ilość punktów wynosi 6. Każda coraz mniejsza jednostka reprezentuje etap utraty nabytych uprzednio funkcji poruszania się i mowy.

Tabela 3: Skala klinicznej oceny CLN2

Funkcje	Punktacja	Klasyfikacja
Ruchowe	3	Chód zasadniczo normalny. Brak wyraźnej ataksji; brak patologicznych upadków.
	2	Samodzielny chód, określony jako zdolność do przejścia 10 kroków bez pomocy. Widoczna niestabilność; możliwe sporadyczne upadki.
	1	Wymaga zewnętrznej pomocy przy chodzeniu lub może tylko czołgać się.
	0	Nie może już chodzić lub czołgać się.
Mowa	3	Brak zaburzeń mowy. Zrozumiała i zasadniczo odpowiednia do wieku. Nie odnotowano jeszcze pogorszenia.
	2	Mowa stała się wyraźnie nieprawidłowa: niektóre słowa są zrozumiałe, pacjent może budować krótkie zdania do komunikowania pojęć, próśb lub potrzeb. Ten wynik oznacza spadek z poprzedniego poziomu umiejętności (od indywidualnego maksimum osiągniętego przez dziecko).
	1	Mało rozumiała. Niewiele zrozumiałych słów.
	0	Brak zrozumiałych słów lub odgłosów

300 mg produktu leczniczego Brineura podawano co dwa tygodnie łącznie 24 pacjentom w wieku od 3 do 8 lat. W badaniu 190-201, 23 pacjentów leczono przez okres 48 tygodni (jeden pacjent wycofał się po tygodniu w wyniku niezdolności do stosowania się do procedur badania). Średni początkowy wynik CLN2 wynosił 3,5 [(odchylenie standardowe (SD), 1,20], w zakresie od 1 do 6 punktów; nie włączono do badania pacjentów z zaawansowaną progresją choroby (kryteria włączania: postęp choroby CLN2 łagodny do umiarkowanego). Wszyscy pacjenci (23) ukończyli badanie 190-201, i rozpoczęli bieżące badanie przedłużone 190-202. Otrzymują oni 300 mg produktu leczniczego Brineura co drugi tydzień do maksymalnie 124 tygodni.

Wyniki badań 190-201 i 190-202 porównano z grupą kontrolną z naturalnym przebiegiem choroby, która obejmowała pacjentów spełniających kryteria włączenia do badań 190-201 i 190-202. Wyniki grupy kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby wykazują, że choroba CLN2 to szybko postępująca choroba neurodegeneracyjna z przewidywanym pogorszeniem funkcji ruchowych i językowych, z szacowanym średnim tempem postępu choroby wynoszącym 2 punkty na 48 tygodni.

Wynik leczenia u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Brineura oceniono za pomocą skali oceny klinicznej CLN2, a wyniki porównano z przewidywanym tempem postępu choroby w grupie kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby wynoszącym 2 punkty na 48 tygodni. W badaniu 190-201, 20 z 23 (87%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Brineura przez 48 tygodni nie wystąpił nieodwracalny spadek o 2 punkty, jak obserwowano u nieleczonej populacji

pacjentów ($p = 0,0002$, test dwumianowy przy założeniu $P0 = 0,50$). Łącznie u 15 pacjentów spośród 23 (65%) nie odnotowano całościowego spadku w skali CLN2, niezależnie od stanu wyjściowego. U dwóch pacjentów z tych 15 odnotowano zwiększenie wyniku o jeden punkt w trakcie leczenia. U pięciu pacjentów odnotowano spadek o jeden punkt; u 3 pacjentów wystąpił spadek o 2 punkty.

W badaniu 190-201, średnie tempo postępu choroby u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Brineura w dawce 300 mg co drugi tydzień wynosiło 0,40 punktów na 48 tygodni. W porównaniu do oczekiwanego tempa postępu choroby w grupie kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby, wyniki badań mają znaczenie statystyczne ($p < 0,0001$) (patrz tabela 4). Uznano, że zaobserwowany wynik leczenia ma znaczenie klinicznie w świetle choroby CLN2 z naturalnym przebiegiem u nieleczonych pacjentów.

**Tabela 4: Skala klinicznej oceny zaburzeń ruchu i mowy w CLN2; 0-6 punktów:
Tempo spadku w ciągu 48 tygodni
(Populacja zgodna z zamiarem leczenia (Intent to Treat, ITT))**

Tempo spadku (punkty/48 tygodni) ^a	Całościowo (n = 23)	wartość p ^b
Średnia (odchylenie standardowe)	0,40 (0,809) ^c	<0,0001
Mediana	0,00	
Min., max.	-0,88, 2,02	
Granice 95% przedziału ufności	0,05; 0,75	

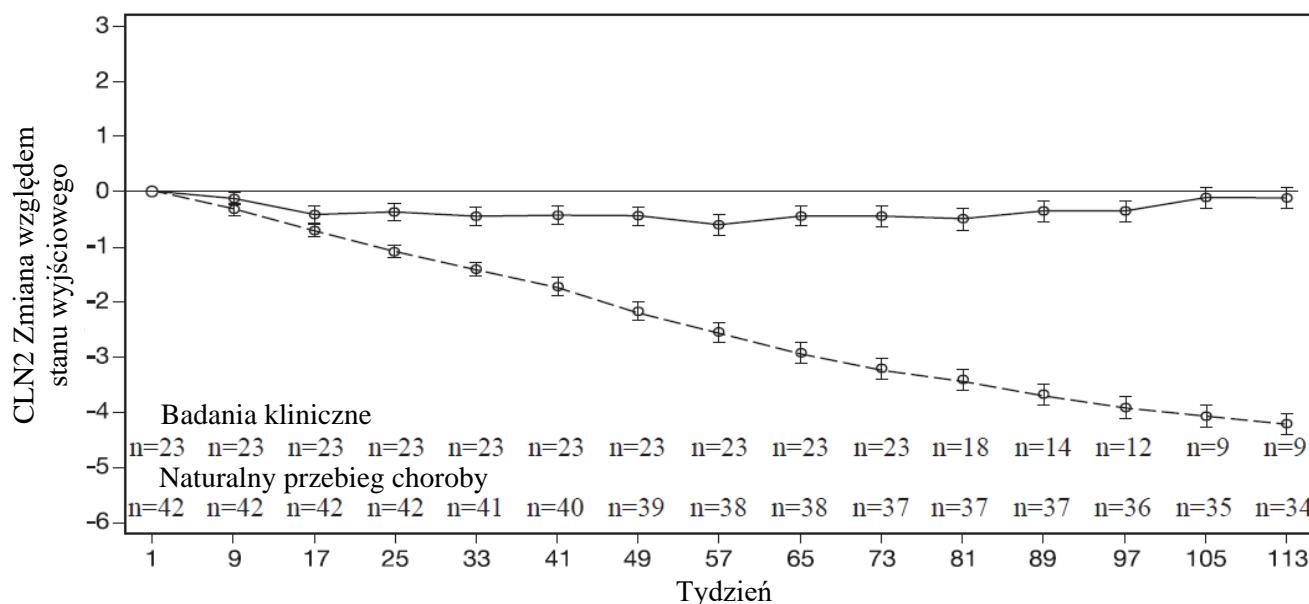
^a Tempo spadku w ciągu 48 tygodni: (początkowy wynik CLN2 – końcowy wynik CLN2) / (upływ czasu w jednostkach 48 tygodni)

^b p-wartość w oparciu o 1 próbkę testu T porównującego tempo spadku choroby do wartości 2

^c Dodatnie oceny wskazują na pogorszenie stanu klinicznego; ujemne oceny wskazują na kliniczną poprawę

W bieżącym badaniu 190-202 (stan na 03 czerwca 2016), tempo postępu choroby u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Brineura w porównaniu do grupy kontrolnej z naturalnym przebiegiem choroby (N=42 pacjentów) nadal wskazuje na trwałość wyniku leczenia (patrz rysunek 2).

Rysunek 2: Średnia zmiana wyniku w skali CLN2 względem stanu wyjściowego (Grupa kontrolna z naturalnym przebiegiem choroby a pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Brineura, 300 mg co drugi tydzień)



Kreski pionowe reprezentują błąd standardowy średniej

Linia ciągła: badania kliniczne 190-201 i 190-202

Linia przerywana: grupa kontrolna z naturalnym przebiegiem choroby w badaniu 190-901

Wyniki w zakresie wzroku i drgawek w połączeniu z wynikami CLN2 (domena ruchu i mowy) pozostają stabilne. Pomiary wolumetryczne przy użyciu RM wykazują spowolnienie utraty objętości.

Dzieci i młodzież

Ważne jest, aby rozpocząć leczenie u jak najmłodszych dzieci, chociaż pacjentów w wieku poniżej 3 lat nie uwzględniono w badaniu podstawowym.

Badanie 190-203 to obecnie prowadzone otwarte badanie kliniczne oceniające bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego u pacjentów w wieku od urodzenia do 18 lat. Dawkowanie oparto na analizie różnic masy mózgu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Dotychczas wyniki bezpieczeństwa u młodszych pacjentów są zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u starszych dzieci. Obecnie nie są dostępne żadne dane kliniczne odnośnie podawania produktu leczniczego Brineura dzieciom w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.8).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Brineura w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z CLN2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Procedura dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę cerliponazy alfa oceniono u pacjentów z chorobą CLN2, otrzymujących infuzje do komory mózgowej w dawce 300 mg w ciągu 4,5 godzin raz na dwa tygodnie.

Wszystkie parametry farmakokinetyczne były podobne po wstępnej infuzji w pierwszym dniu i po infuzjach w piątym i trzynastym tygodniu, co wskazuje na brak widocznej kumulacji lub zależnej od czasu farmakokinetyki cerliponazy alfa w płynie mózgowo-rdzeniowym i osoczu, gdy była podawana w dawce 300 mg raz na dwa tygodnie. Parametry farmakokinetyczne w PMR oceniono u 17 pacjentów. Podsumowano je w tabeli 5 przedstawionej poniżej. Farmakokinetykę cerliponazy alfa w osoczu oceniono u 13 pacjentów. Określono medianę T_{max} jako 12 godzin (od rozpoczęcia infuzji), średnią C_{max} jako 1,39 $\mu\text{g/ml}$, oraz średnią AUC_{0-t} jako 24,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nie stwierdzono zauważalnego wpływu ADA w surowicy lub PMR na farmakokinetykę osocza lub PMR.

Tabela 5: Właściwości farmakokinetyczne w PMR po pierwszym infuzji 300 mg cerliponazy alfa do komory mózgowej (przez około 4 godziny)

Parametr	PMR (N=17) Średnia (odchylenie standardowe)
T_{max}, h	4,50 [4,25, 5,75]
$C_{max}, \mu\text{g/ml}$	1490 (942)
$AUC_{0-t}, \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	9510 (4130)
V_z, ml	435 (412)
CL, ml na godzinę	38,7 (19,8)
$t_{1/2}, \text{h}$	7,35 (2,90)

* T_{max} wyrażony jako czas od początku ~4-godzinnej infuzji, i przedstawiony jako mediana [min, max]; wystąpił w pierwszym punkcie czasowym próbkowania po infuzji

Dystrybucja

Przybliżona objętość dystrybucji cerliponazy alfa po infuzji do komory mózgowej w dawce 300 mg ($V_z = 435 \text{ ml}$) przekracza typową objętość PMR (100 ml), co sugeruje dystrybucję do tkanek poza PMR. Duże współczynniki PMR do osocza w C_{max} i AUC_{0-t} (około 1000 i 400) sugerują, że większość podawanej cerliponazy alfa pozostaje w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Nie przewiduje się osiągnięcia stężeń terapeutycznych cerliponazy alfa w oku ze względu na ograniczony dostęp z PMR do zaatakowanych komórek siatkówki i obecność bariery krew-siatkówka.

Eliminacja

Cerliponaza alfa jest białkiem i oczekuje się jego rozpadu metabolicznego poprzez hydrolizę peptydów. W konsekwencji można oczekiwać, że zaburzenia czynności wątroby nie będą mieć wpływu na farmakokinetykę cerliponazy alfa.

Uważa się, że wydalanie cerliponazy alfa przez nerki ma niewielki udział w eliminacji produktu leczniczego z organizmu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ograniczone dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa pochodzą z badań toksyczności pojedynczej dawki u małp oraz badań z wielokrotnie podawanymi dawkami u jamników dla klasycznej ceroidolipofuscynozy neuronalnej typu 2 w postaci późnoniemowlęcej. Ten model choroby służył przede wszystkim do badania farmakodynamicznych i farmakokinetycznych właściwości cerliponazy alfa, jak również do oceny toksyczności substancji. Jednak wyniki badań u jamników nie pozwalają na dokonanie wiarygodnej oceny bezpieczeństwa stosowania u ludzi, ponieważ schemat stosowania infuzji cerliponazy alfa był inny i bardzo zmienny nawet w ramach tego samego badania ze względu na trudności z cewnikiem i znaczne reakcje alergiczne. Ponadto, badania te przeprowadzono bez odpowiednich grup kontrolnych. Obejmowały one bardzo małą liczbę

zwierząt, którym podawano przeważnie pojedynczą dawkę. Wyniki badań nieklinicznych w odniesieniu do bezpieczeństwa klinicznego cerliponazy alfa są zatem niejednoznaczne. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brineura roztwór do infuzji i roztwór przepłukujący

Disodu fosforan siedmiowodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu chlorek
Potasu chlorek
Magnezu chlorek sześciowodny
Wapnia chlorek dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

Rozmrożone produkt leczniczy Brineura i roztwór przepłukujący należy zużyć natychmiast. Produkt leczniczy można pobrać z nieotwieranej fiolki tylko bezpośrednio przed użyciem. Jeśli nie można ich zużyć natychmiast, nieotwierane fiolki z produktem leczniczym Brineura lub roztworem przepłukującym należy przechowywać w chłodziarce (2 °C-8 °C) i zużyć w ciągu 24 godzin.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu podczas użycia przez okres do 12 godzin w temperaturze pokojowej (19 °C-25 °C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, otwarte fiolki lub produkt leczniczy w strzykawkach należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w pozycji pionowej (-25°C do -15°C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Transport fiolek

Transportować i rozprowadzać w stanie zamrożonym (-85 °C do -15 °C).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Brineura roztwór do infuzji i roztwór przepłukujący

Fiolka (ze szkła typu I) z korkiem z gumy butylowej, polipropylenową nakrętką typu „flip-off” i aluminiowym karbowanym kapslem. Brineura ma zieloną nakrętkę; roztwór przepłukujący ma żółtą nakrętkę.

Wielkość opakowania:

Każde opakowanie zawiera dwie fiołki, z których każda zawiera 150 mg cerliponazy alfa w 5 ml roztworu do infuzji oraz jedną fiołkę, zawierającą 5 ml roztworu przepłukującego.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Brineura należy podawać przy użyciu zestawu infuzyjnego, który uznano za fizycznie i chemicznie zgodny z produktem leczniczym Brineura i roztworem przepłukującym. Produkt leczniczy Brineura należy podawać przy użyciu wymienionych poniżej urządzeń podających do komory mózgowej i komponentów jednorazowego użytku ze znakiem CE, lub ich odpowiedników.

Produkt leczniczy Brineura jest zgodny z urządzeniami podającymi do komory mózgowej składającymi się z kopułki silikonowej z podstawą ze stali nierdzewnej lub polipropylenu, która jest przymocowana do silikonowego cewnika.

Produkt leczniczy Brineura jest zgodny z jednorazowymi komponentami infuzyjnymi z PVC, PVC (niezawierające DEHP)/PE, polieterosulfonu (PES), polipropylenu (PP), oraz PTFE.

Przygotowania do podania produktu leczniczego Brineura i roztworu przepłukującego

Następujące komponenty (nie wchodzi w skład zestawu) są konieczne do prawidłowego podawania produktu leczniczego Brineura i roztworu przepłukującego (patrz rysunek 1 w punkcie 4.2). Wszystkie elementy zestawu infuzyjnego muszą być sterylne. Brineura i roztwór przepłukujący są dostarczane i przechowywane w postaci zamrożonej (patrz punkt 6.4).

- Programowalna pompa infuzyjna strzykawkowa o odpowiednim zakresie przepływu i odpowiedniej szybkości podawania, oraz alarmy dla usterek dotyczących podawania lub niedrożności. Pompa powinna być programowalna tak, aby produkt leczniczy był podawany ze stałą szybkością 2,5 ml na godzinę
- Dwie zgodne z pompą strzykawki jednorazowego użytku. Zaleca się objętość strzykawki od 10 do 20 ml.
- Dwie jednorazowe igły do wstrzyknięć podskórnych (21 G; 25,4 mm).
- Jeden zestaw infuzyjny jednorazowego użytku. W razie potrzeby można dodać pomocniczą linię infuzyjną. Zaleca się długość od 150 cm do 206 cm (nie więcej niż 400 cm), oraz średnicę wewnętrzną 0,1 cm.
- Wymagany jest filtr przepływowy 0,2 µm. Filtr przepływowy może stanowić integralną część zestawu do infuzji. Filtr przepływowy powinien być umieszczony tak blisko igły portu, jak to praktycznie możliwe.
- Igła do portu z atraumatycznym szlifem kaliber 22 G (gauge) lub mniej; zalecana długość to 16 mm. Patrz zalecenia producenta urządzenia podającego do komór mózgowych odnośnie igieł do portu.
- Jedna pusta, sterylna strzykawka jednorazowego użytku (do pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego w celu sprawdzenia drożności).

Rozmrozić produkt leczniczy Brineura wraz z roztworem przepłukującym

Fiołki z produktem leczniczym Brineura i roztworem przepłukującym należy rozmrozić w temperaturze pokojowej w ciągu około 60 minut. **Nie** należy rozmrażać lub ogrzewać fiołek w jakikolwiek inny sposób. **Nie** wstrząsać fiołkami. Podczas rozmrażania wystąpi kondensacja. Zaleca się rozmrażanie fiołek poza opakowaniem.

Produkt leczniczy Brineura i roztwór przepłukujący należy całkowicie rozmrozić i natychmiast zużyć (patrz punkt 6.3).

Nie zamrażać ponownie strzykawek lub fiołek zawierających produkt leczniczy Brineura lub roztwór przepłukujący.

Sprawdzić rozmrożone fiolki z produktem leczniczym Brineura i roztworem przepłukującym

Należy upewnić się, że fiolki są całkowicie rozmrożone. Produkt leczniczy Brineura powinien być przezroczysty do lekko opalizującego oraz bezbarwny do białozółtego. Fiolki z produktem leczniczym Brineura sporadycznie mogą zawierać cienkie, półprzezroczyste włókna lub nieprzezroczyste cząstki. Te naturalnie występujące cząsteczki to cerliponaza alfa. Cząstki te są usuwane przez filtr przepływowy 0,2 µm bez wykrywalnego wpływu na czystość i działanie produktu leczniczego Brineura.

Roztwór przepłukujący może zawierać cząstki, które rozpuszczą się po całkowitym rozmrożeniu fiolki. Roztwór przepłukujący powinien być przezroczysty i bezbarwny.

Nie używać roztworu, jeżeli jest on odbarwiony lub jeżeli występują w nim inne obce cząstki stałe.

Pobieranie produktu leczniczego Brineura

Oznaczyć jedną niewykorzystaną sterylną strzykawkę etykietą „Brineura” i nałożyć igłę na strzykawkę. Zdjąć zielone nasadki z obu fiolek z produktem leczniczym Brineura. Stosując technikę aseptyczną, pobrać odpowiednią do wymaganej dawki objętość produktu leczniczego Brineura (patrz tabela 1 w punkcie 4.2) do sterylnej strzykawki, oznaczonej etykietką „Brineura”. Produktu leczniczego Brineura nie należy rozcieńczać. Nie należy mieszać produktu leczniczego Brineura z jakimkolwiek innym produktem leczniczym. Wyrzucić igłę i puste fiolki zgodnie z lokalnymi przepisami.

Pobieranie roztworu przepłukującego

Ustalić objętość roztworu przepłukującego, która zapewni podanie całej dawki produktu leczniczego Brineura do komory mózgowej. Obliczyć ilość roztworu przepłukującego przez dodanie objętości wypełnienia dla wszystkich składników zestawu infuzyjnego, włącznie z urządzeniem dostępowym.

Oznaczyć jedną niewykorzystaną sterylną strzykawkę etykietą „roztwór przepłukujący” i nałożyć igłę na strzykawkę. Odkręcić żółtą nakrętkę z fiolki z roztworem przepłukującym. Stosując technikę aseptyczną, pobrać odpowiednią ilość roztworu przepłukującego z fiolki do nowej sterylnej strzykawki oznaczonej etykietką „roztwór przepłukujący”. Wyrzucić igłę i fiolkę z niez użytym roztworem zgodnie z lokalnymi przepisami.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1192/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 maja 2017

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive, Novato
94949
Stany Zjednoczone

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irlandia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed dopuszczeniem produktu leczniczego Brineura do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format materiałów edukacyjnych, w tym środków komunikacji, metod dystrybucji i wszelkich innych aspektów tego programu.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy BRINEURA jest dopuszczony do obrotu, fachowy personel medyczny, którzy mają stosować/podawać ten produkt otrzymali materiały edukacyjne (tj. wytyczne na temat dozowania i podawania), mające na celu zapobieganie i (lub) minimalizowanie ważnych znanych czynników ryzyka związanych z urządzeniem (infekcje/blokady/przemieszczenie), i zawierające następujące informacje:

- Sposób przechowywania produktu leczniczego Brineura;
- Powikłania związane z urządzeniem (tj. infekcje, przecieki i (lub) usterki urządzenia; integralność urządzenia powinien potwierdzić neurochirurg);
- Jak przygotować produkt leczniczy Brineura i roztwór do przepłukiwania;
- Szczegółowy opis infuzji produktu leczniczego Brineura do komory mózgowej i podanie roztworu do przepłukania (podawanego po zakończeniu infuzji produktu leczniczego Brineura)
- Sposób monitorowania pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Brineura.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Badanie 190-504. W celu oceny długotrwałego bezpieczeństwa stosowania cerliponazy alfa, w tym występowania ciężkich reakcji nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawi wyniki badania pochodzące z adekwatnych źródeł, uzyskane z rejestru pacjentów z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2).	Coroczne raporty mają być składane w ramach dorocznej ponownej oceny
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): Badanie 190-203. W celu dalszej oceny skuteczności leczenia w opóźnieniu progresji CLN2 według skali klinicznej oceny zaburzeń ruchu i mowy i w celu dalszej oceny bezpieczeństwa i tolerancji cerliponazy alfa, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przedstawi wyniki badania 190-203, w tym pochodzące od co najmniej 5 pacjentów w wieku poniżej 2 lat.	Luty 2023

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Brineura 150 mg roztwór do infuzji
Cerliponaza alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka produktu leczniczego Brineura zawiera 150 mg cerliponazy alfa w 5 ml roztworu (30 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze produktu leczniczego Brineura i roztworu przepłukującego:

Disodu fosforan siedmiowodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Sodu chlorek
Potasu chlorek
Magnezu chlorek sześciowodny
Wapnia chlorek dwuwodny
Woda do wstrzykiwań.

Dalsze informacje zamieszczono w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji
150 mg/5 ml
Dwie fiolki 5 ml produktu leczniczego Brineura roztwór do infuzji
Jedna fiolka 5 ml roztworu przepłukującego

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użytku
Rozmrozić w temperaturze pokojowej i natychmiast użyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie do komory mózgowej.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

TERMIN WAŻNOŚCI (EXP)

Otwarte fiolki lub produkt w strzykawkach należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiedzialność ponosi użytkownik.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w zamrażarce w pozycji pionowej (od -25 °C do -15 °C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Transportować i rozprowadzać w stanie zamrożonym (-85°C do -15°C).

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1192/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA (Brineura roztwór do infuzji)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Brineura 150 mg roztwór do infuzji
Cerliponaza alfa
Podanie do komory mózgowej.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

TERMIN WAŻNOŚCI (EXP)

4. NUMER SERII

Numer serii (LOT)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

150 mg/5 ml

6. INNE

Przed użyciem rozmrozić.
Podawać produkt leczniczy Brineura przed roztworem przepłukującym.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA (roztwór przepłukujący)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Roztwór przepłukujący do podawania z produktem leczniczym Brineura
Podawać do komory mózgowej.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

TERMIN WAŻNOŚCI (EXP)

4. NUMER SERII

Numer serii (LOT)

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

Przed użyciem rozmrozić.
Po podaniu produktu leczniczego Brineura należy podać roztwór przepłukujący.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: **Informacja dla pacjenta**

Brineura 150 mg roztwór do infuzji
Cerliponaza alfa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Brineura i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Brineura
3. Jak stosować lek Brineura
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać leku Brineura
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Brineura i w jakim celu się go stosuje

Brineura zawiera substancję czynną cerliponaza alfa, która należy do grupy leków znanych jako enzymatyczne terapie zastępcze. Brineura jest wskazana do leczenia pacjentów z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2), choroba znaną również jako niedobór tripeptydylo-peptydazy 1 (TPP1).

Pacjenci z CLN2 nie mają enzymu TPP1 lub mają go zbyt mało, co powoduje nagromadzenie się, tzw. spichrzanie różnych substancji w lizosomach. U osób z chorobą CLN2, substancje te gromadzą się w niektórych częściach ciała, głównie w mózgu.

Jak działa lek Brineura

Lek ten zastępuje brakujący enzym TPP1, co minimalizuje gromadzenie się substancji w lizosomach. Lek ten powoduje spowolnienie postępu choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Brineura

Kiedy nie stosować leku Brineura

- Jeśli pacjent miał zagrażające życiu reakcje alergiczne przy kontakcie z cerliponazą alfa lub którymkolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6), i reakcje te powtórzyły się przy ponownym podaniu cerliponazy alfa.
- Jeśli pacjent ma wszczepione urządzenie do odprowadzania nadmiaru płynów z mózgu.
- Jeśli pacjent ma objawy wskazujące na zakażenie urządzenia, lub na problemy z urządzeniem. Lekarz może podjąć decyzję o kontynuacji leczenia po usunięciu usterek urządzenia lub wyleczeniu zakażenia.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Brineura należy omówić to z lekarzem.

- Wszczepione urządzenie używane podczas stosowania leku Brineura może spowodować problemy (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”); może dojść do zakażeń lub usterek urządzenia. Objawy zakażenia u pacjenta lub dziecka mogą obejmować: gorączkę, ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności, wymioty i zmiana stanu umysłowego. Oznaki problemów z urządzeniem to obrzęk, rumień skóry głowy, wyciek płynu z urządzenia i wybrzuszenia skóry głowy. Leczenie może zostać przerwane, gdy urządzenie wymaga wymiany lub do czasu wyleczenia infekcji. W ciągu 4 lat stosowania może być konieczna wymiana urządzenia i zostanie to określone przez lekarza. W razie pytań dotyczących urządzenia należy zwrócić się do lekarza.
- Lek może spowodować zagrażające życiu reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne). Lekarz prowadzący będzie kontrolował pacjenta pod kątem reakcji alergicznych zagrażających życiu, takich jak pokrzywka, świąd lub uderzenia gorąca, obrzęk warg, języka i (lub) gardła, dreszcze, przyspieszony rytm serca, duszność, chrypka, sine zabarwienie wokół opuszek palców lub ust, małe napięcie mięśniowe, omdlenia, biegunka lub nietrzymanie moczu lub kału. W razie wystąpienia tych objawów należy natychmiast wezwać pomoc medyczną.
- Lekarz sprawdzi częstość akcji serca, ciśnienie krwi, częstość oddychania i temperaturę ciała przed, w trakcie i po zakończeniu infuzji. Lekarz może podjąć decyzję o dodatkowej kontroli, jeżeli jest to potrzebne.
- Lekarz sprawdzi pacjenta co 6 miesięcy pod kątem nieprawidłowego zapisu EKG. Jeśli pacjent miał lub ma chorobę serca, lekarz lub pielęgniarka będzie monitorować czynność serca podczas każdej infuzji.
- Lekarz może wysłać próbki płynu mózgowo-rdzeniowego w celu przetestowania na oznaki zakażenia.
- Lek nie był podawany pacjentom z zaawansowaną chorobą w chwili rozpoczęcia leczenia, ani u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Lekarz omówi z rodzicami kwestię, czy lek Brineura jest właściwy dla ich dziecka.

Lek Brineura a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje zajść w ciążę, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy stosować leku podczas ciąży, chyba że jest to całkowicie niezbędne. Nie wiadomo, czy lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Nie należy przyjmować leku podczas karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka matki.

Nie jest znany wpływ leku na płodność u ludzi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy lek wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy skonsultować się z lekarzem.

Brineura zawiera sód i potas

Lek zawiera 17,4 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 0,87% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

3. Jak stosować lek Brineura

Pacjent musi przejść operację wszczępienia urządzenia do podawania leku. Urządzenie dostarcza lek do określonej części mózgu.

Lek jest podawany w szpitalu lub przychodni przez lekarza znającego techniki podawania leków do komory mózgowej (infuzja do płynu mózgowo-rdzeniowego).

Lek nie był podawany pacjentom w wieku poniżej 2 lat ani powyżej 8 lat (w chwili rozpoczęcia badania klinicznego). Istnieją ograniczone dane na temat kilku pacjentów w wieku 2 lat.

Zalecana dawka leku zależy od wieku pacjenta. Dawka jest podawana przez lekarza raz na dwa tygodnie jak następuje:

- w wieku od urodzenia do poniżej 6 miesięcy: 100 mg
- w wieku od 6 miesięcy do poniżej 1 roku: 150 mg
- w wieku od 1 roku do poniżej 2 lat: 200 mg (4 pierwsze dawki), 300 mg (pozostałe dawki)
- w wieku od 2 lat: 300 mg

Lekarz może zmienić dawkę leku podawanego dziecku albo czas podawania, jeżeli infuzja nie jest tolerowana, jeżeli wystąpi reakcja alergiczna lub możliwe zwiększenie ciśnienia w mózgu.

Lek jest powoli pompowany przez wszczępienie urządzenie. Po podaniu leku następuje krótsza infuzja roztworu wypłukującego lek Brineura z zestawu infuzyjnego, aby podać całą dawkę do mózgu. Lek i roztwór podaje się w ciągu 2 do 4 godzin i 30 minut, w zależności od dawki. Lekarz może zmniejszyć dawkę lub szybkość infuzji, zależnie od reakcji pacjenta podczas infuzji.

Lekarz może podać pacjentowi leki, na przykład przeciwgorączkowe aby obniżyć gorączkę lub przeciwhistaminowe w celu leczenia reakcji alergicznych przed każdym podaniem leku. Ma to na celu redukcję działań niepożądanych, które mogą wystąpić w trakcie infuzji lub wkrótce po jej zakończeniu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W razie wystąpienia którejkolwiek z reakcji wymienionych poniżej należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Drgawki (napady padaczkowe)
- Reakcje podczas infuzji lub na krótko po jej zakończeniu, takie jak pokrzywka, świąd lub uderzenia gorąca, obrzęk warg, języka i (lub) gardła, duszność, chrypka, sine zabarwienie wokół opuszek palców lub ust, małe napięcie mięśniowe, omdlenia lub nietrzymanie moczu lub kału

Częste działania niepożądane (mogą występować najwyżej u 1 na 10 pacjentów):

- Zakażenia bakteryjne związane z urządzeniem
- Ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zapalenie mózgu (zapalenie opon mózgowych) z powodu zakażenia związanego z urządzeniem

Ten lek może powodować inne działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Gorączka
- Wymioty
- Drażliwość
- Ból głowy
- Zwiększona lub zmniejszona ilość białka w płynie mózgowo-rdzeniowym wykryta podczas badań laboratoryjnych
- Nieprawidłowy zapis aktywności elektrycznej serca (EKG)
- Zwiększenie komórek w płynie mózgowo-rdzeniowym wykryte podczas badań laboratoryjnych
- Zakażenie nosa lub gardła (przeziębienie)
- Problem z igłą (igła stosowana do wlewu wypadnie z wszczepionego urządzenia)

Częste działania niepożądane (mogą występować najwyżej u 1 na 10 pacjentów):

- Wolniejszy rytm serca
- Nieprawidłowe działanie urządzenia spowodowane blokadą wykrytą podczas przygotowania do wlewu
- Ból
- Wysypka
- Pokrzywka
- Opadanie głowy (podbródek opada na klatkę piersiową)
- Ból żołądka
- Nieszczelność urządzenia
- Pęcherze na ustach lub języku
- Obrzęk lub zaczerwienienie powiek i białej części oka (zapalenie spojówek)
- Nerwowość
- Zaburzenia żołądkowe lub jelitowe

Nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Wskutek przemieszczenia urządzenie nie działa prawidłowo podczas przygotowania do wlewu

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Brineura

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolkach i na pudełku po terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w zamrażarce w pozycji pionowej (-25°C do -15°C). Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Transportować i rozprowadzać w stanie zamrożonym (-85 °C do -15 °C).

Po odmrożeniu product leczniczy Brineura i roztwór do przepłykiwania należy użyć natychmiast. Lek można pobrać z fiolki tylko bezpośrednio przed użyciem. Jeżeli natychmiastowe użycie nie jest możliwe, nieotwarte fiolki lek u Brineura lub roztworu do przepłukiwania należy przechowywać w chłodniarce (2 °C-8 °C) i zużyć w ciągu 24 godzin.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność leku podczas użycia po przechowywaniu przez okres do 12 godzin w temperaturze pokojowej (19 °C-25 °C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, otwarte fiolki lub lek w strzykawkach należy zużyć natychmiast. Jeżeli lek nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik

Lekarz lub farmaceuta są odpowiedzialni za przechowywanie leku Brineura. Są oni również odpowiedzialni za prawidłową utylizację niewykorzystanego leku Brineura.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Brineura

- Substancja czynna to cerliponaza alfa. Każda fiolka leku Brineura zawiera 150 mg cerliponazy alfa w 5 roztworu. Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 30 mg cerliponazy alfa.
- Inne składniki leku Brineura roztwór do infuzji i roztworu przepłukującego to: disodu fosforan siedmiowodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, sodu chlorek, potasu chlorek, magnezu chlorek sześciowodny, wapnia chlorek dwuwodny oraz woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Brineura zawiera sól i potas”).

Jak wygląda lek Brineura i co zawiera opakowanie

Lek Brineura i roztwór przepłukujący to roztwory do infuzji. Lek Brineura roztwór do infuzji jest przezroczysty do lekko opalizującego i bezbarwny do bladożółtego oraz może zawierać cienkie, półprzezroczyste włókna lub nieprzezroczyste cząstki. Roztwór przepłukujący jest przezroczysty i bezbarwny.

Wielkość opakowania: każde opakowanie zawiera dwie fiolki z lekiem Brineura roztwór do infuzji i jedną fiolkę z roztworem przepłukującym, z których każda zawiera 5 ml roztworu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irlandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ANEKS IV

UZASADNIENIE JEDNEGO DODATKOWEGO PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Uzasadnienie jednego dodatkowego przedłużenia pozwolenia

W świetle danych, jakie pojawiły się od udzielenia pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Brineura pozostaje dodatni. Jednocześnie uważa za konieczne udzielenie dodatkowego przedłużenia pozwolenia z następujących powodów:

W ramach pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udzielonego w wyjątkowych okolicznościach przyjęto jako szczególne zobowiązanie (ang. Specific Obligation, SOB) konieczność przeprowadzenia badania skuteczności po wprowadzeniu do obrotu (badanie 190-203). W momencie złożenia raportu końcowego z badania klinicznego (CSR) należy szczegółowo przeanalizować wszystkie dane, w szczególności dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w przypadku pacjentów poniżej 2. roku życia. Dotyczyć to będzie odpowiedniości aktualnych rekomendacji dotyczących dawkowania w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa u mniejszych dzieci (poniżej 3. roku życia), z uwzględnieniem dostępnych danych farmakokinetycznych.

Konieczność udzielenia drugiego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wynika z faktu niespełnienia szczególnego zobowiązania, tj. nieukończenia badania skuteczności po wprowadzeniu do obrotu — badania 190-203.