

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Brineura 150 mg infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska med Brineura innehåller 150 mg cerliponas alfa* i 5 ml lösning.

1 ml lösning för infusionsvätska innehåller 30 mg cerliponas alfa.

*Framställs i däggdjur, i ovarialceller från kinesisk hamster.

Hjälpämne med känd effekt:

1 injektionsflaska innehåller 17,4 mg natrium i 5 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar till något opalescent och färglös till svagt gul lösning som kan ibland innehålla tunna genomskinliga fibrer eller ogenomskinliga partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Brineura är indicerat för behandling av sjukdomen neuronal ceroidlipofusinos typ 2 (CLN2), även kallad tripeptidylpeptidas 1 (TPP1)-brist.

4.2 Dosering och administreringsätt

Brineura får endast administreras i sjukvårdsmiljö av utbildad sjukvårdspersonal med kunskaper i intracerebroventrikulär administrering.

Dosering

Rekommenderad dos är 300 mg cerliponas alfa administrerad en gång varannan vecka genom intracerebroventrikulär infusion.

Lägre doser rekommenderas till patienter som är yngre än 2 år, se avsnittet pediatrik population.

Förbehandling med antihistaminer, med eller utan antipyretika, rekommenderas 30 till 60 minuter före infusionsstart.

Kliniska nyttan och potentiella riskerna för den individuella patienten ska regelbundet utvärderas vid långtidsbehandling.

Dosjusteringar

Dosjusteringar kan vara nödvändiga för patienter som har svårt att tolerera infusionen. Dosen kan reduceras med 50 % och/eller infusionshastigheten minskas till en lägre hastighet.

Om infusionen avbryts på grund av en överkänslighetsreaktion ska den startas igen med ungefär hälften av den inledande infusionshastigheten vid vilken överkänslighetsreaktionen inträffade.

Infusionen ska avbrytas och/eller hastigheten minskas för patienter vid misstanke om ett ökat intrakraniellt tryck under infusionen enligt den behandlande läkarens bedömning. Symtom som tyder på detta är huvudvärk, illamående, kräkningar eller försämrat sinnestillstånd. Försiktighet bör iaktas speciellt hos patienter som är yngre än 3 år.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Brineura för barn yngre än 3 år har ännu inte fastställts. Data beträffande barn som är 2 år är begränsade. Inga data är tillgängliga för barn under 2 års ålder (se avsnitt 5.1). Doseringen som föreslås för barn yngre än 2 år har beräknats baserat på hjärnvolymer.

I kliniska studier påbörjades behandling med Brineura hos barn mellan 2 och 8 år. Data beträffande barn äldre än 8 år är begränsade. Behandling ska baseras på den enskilda patientens fördelar och risker enligt läkarens bedömning.

Startdosen baseras på ålder och ska justeras över tid (se tabell 1). För patienter som är yngre än 3 år är den rekommenderade dosen baserad på pågående klinisk studie 190-203 (se avsnitt 5.1).

Tabell 1: Dos och volym Brineura

Åldersgrupper	Total dos administrerad varannan vecka (mg)	Volym Brineura-lösning (ml)
0 till < 6 månader	100	3,3
6 månader till < 1 år	150	5
1 år till < 2 år	200 (första 4 doserna) 300 (efterföljande doser)	6,7 (första 4 doserna) 10 (efterföljande doser)
2 år och äldre	300	10

Administreringssätt

Intracerebroventrikulär användning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Aseptisk teknik måste iaktas noggrant under förberedning och administrering.

Brineura och spollösningen får endast administreras intracerebroventrikulärt. Varje injektionsflaska Brineura och spollösning är endast avsedda för engångsbruk.

Brineura administreras genom infusion till cerebrospinalvätskan (likvor) via en kirurgiskt implanterad reservoar och kateter (enhet för intracerebroventrikulär åtkomst). Enheten för intracerebroventrikulär åtkomst måste implanteras före den första infusionen. Den implanterade enheten ska vara lämplig för åtkomst till hjärnventriklarna för terapeutisk administrering.

Efter en infusion med Brineura måste en beräknad mängd spollösning användas.

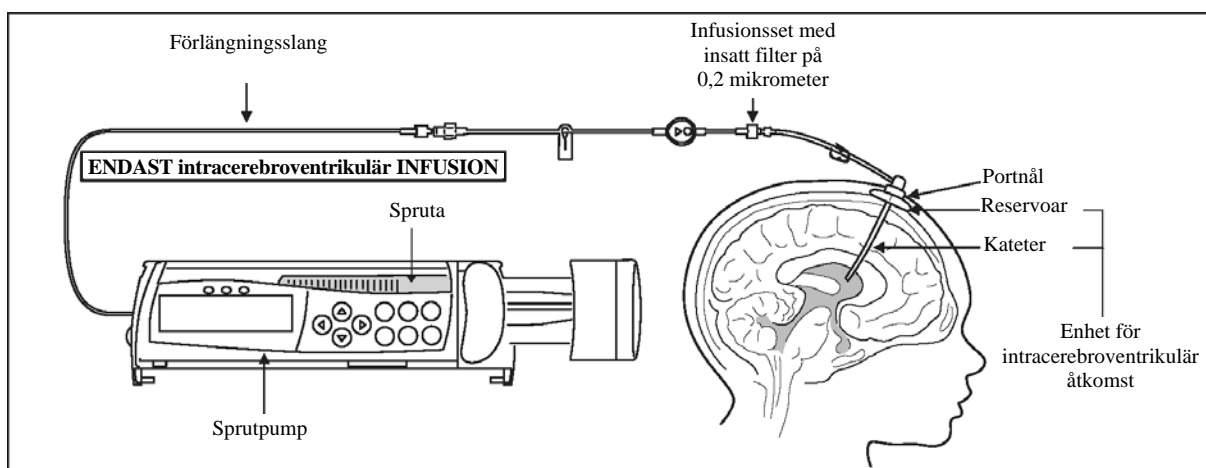
Infusionskomponenterna inklusive enheten för intracerebroventrikulär åtkomst ska spolas för fullständig administration av läkemedlet och för att hålla enheten öppen (se avsnitt 6.6).

Injektionsflaskorna och spollösningen måste vara tinade före administrering. Infusionshastigheten för läkemedlet och spollösningen är 2,5 ml/timme. Den totala infusionstiden av läkemedel och spollösning är cirka 2 till 4,5 timmar, beroende på dos och volym.

Intracerebroventrikulär infusion av Brineura

Administrera Brineura **före** spollösningen.

1. Märk infusionsslangen med "endast intracerebroventrikulär infusion".
2. Anslut sprutan som innehåller Brineura till förlängningsslangen, om den används. Anslut i andra fall sprutan till infusionssetet. Infusionssetet måste vara utrustat med ett inline-filter på 0,2 µm. Se figur 1.
3. Flöda infusionskomponenterna med Brineura.
4. Inspektera hårbotten avseende tecken på läckage från eller fel på enheten för intracerebroventrikulär åtkomst och tecken på eventuell infektion. Administrera inte Brineura om det finns tecken och symtom på akut läckage från enheten för intracerebroventrikulär åtkomst, fel på enheten eller enhetsrelaterad infektion (se avsnitt 4.3 och 4.4).
5. Förbered hårbotten för den intracerebroventrikulära infusionen med aseptisk teknik enligt gällande rutiner.
6. För in portnålen i enheten för intracerebroventrikulär åtkomst.
7. Anslut en separat, tom, steril spruta (inte större än 3 ml) till portnålen. Dra upp 0,5 ml till 1 ml likvor för att kontrollera att enheten för intracerebroventrikulär åtkomst är öppen.
 - **Likvor får inte flöda tillbaka till enheten för intracerebroventrikulär åtkomst.** Likvorprover ska tas rutinmässigt för infektionskontroll (se avsnitt 4.4).
8. Anslut infusionssetet till portnålen (se figur 1).
 - Säkerställ att komponenterna är festsatta enligt gällande rutiner.
9. Placera sprutan som innehåller Brineura i sprutpumpen och programmera pumpen för att tillföra en infusionshastighet på 2,5 ml per timme.
 - Programmera pumplarmen så att de utlöses vid de mest känsliga gränsvinställningarna för tryck, hastighet och volym. Se tillverkarens användarhandbok till sprutpumpen för mer information.
 - **Tillför inte Brineura som en bolus eller manuellt.**
10. Inled infusion med Brineura med en hastighet på 2,5 ml per timme.
11. Inspektera infusionssystemet regelbundet under infusionen avseende tecken på läckage eller tillförsel.
12. Kontrollera att "Brineura"-sprutan i sprutpumpen är tom när infusionen är slutförd. Lossa och ta bort den tomma sprutan från pumpen och koppla bort från slangen. Kassera den tomma sprutan enligt gällande anvisningar.



Figur 1: Inställning av infusionssystemet

Intracerebroventrikulär infusion av spillösningen

Administrera den tillhandahållna spillösningen **efter** att infusionen med Brineura är slutförd.

1. Anslut sprutan som innehåller den beräknade volymen spillösning till infusionskomponenterna (se avsnitt 6.6).
2. Placera sprutan som innehåller spillösningen i sprutpumpen och programmera pumpen för att tillföra med en infusionshastighet på 2,5 ml per timme.
 - Programmera pumplarmen så att de utlöses vid de mest känsliga gränsinställningarna för tryck, hastighet och volym. Se tillverkarens användarhandbok till sprutpumpen för mer information.
 - **Tillför inte spillösningen som en bolus eller manuellt.**
3. Inled infusion med spillösningen med en hastighet på 2,5 ml per timme.
4. Inspektera infusionskomponenterna regelbundet under infusionen avseende tecken på läckage eller tillförsel.
5. Kontrollera att ”spillösning”-sprutan i sprutpumpen är tom när infusionen är slutförd. Lossa och ta bort den tomma sprutan från pumpen och koppla bort från infusionsslangen.
6. Ta bort portnålen. Tryck försiktigt mot infusionsstället och lägg förband enligt gällande rutiner.
7. Kassera infusionskomponenterna, nålarna, oanvänd lösning och övrigt avfallsmaterial enligt gällande anvisningar.

Se avsnitt 6.6 för instruktioner om förberedelse av Brineura och spillösning för administrering.

4.3 Kontraindikationer

Livshotande anafylaktisk reaktion mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, om återinsättning inte lyckas (se avsnitt 4.4).

CLN2-patienter med ventrikuloperitoneal shunt.

Brineura får inte administreras så länge det finns tecken på akut läckage från enheten för intracerebroventrikulär åtkomst, fel på enheten eller enhetsrelaterad infektion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Enhetsrelaterade komplikationer

Brineura måste administreras med aseptisk teknik för att minska infektionsrisken. Infektioner relaterade till enheten för intracerebroventrikulär åtkomst, inklusive subkliniska infektioner och meningit, har observerats hos patienter som behandlades med Brineura (se avsnitt 4.8). Meningit kan uppträda med följande symtom: feber, huvudvärk, stelhet i nacken, ljuskänslighet, illamående, kräkningar och förändrat sinnestillstånd. Likvorprover ska rutinmässigt skickas för testning för att detektera subkliniska enhetsinfektioner. I kliniska studier administrerades antibiotika, enheten för intracerebroventrikulär åtkomst byttes ut och behandlingen med Brineura fortsattes.

Hälso- och sjukvårdspersonal ska före varje infusion kontrollera att huden i hårbotten är hel för att säkerställa att enheten för intracerebroventrikulär åtkomst inte äventyras. Vanliga tecken på läckage från enheten och fel på enheten omfattar svullnad, erytem i hårbotten, extravasering av vätska eller utbuktning av hårbotten runt eller ovanför enheten för intracerebroventrikulär åtkomst. Dessa tecken kan dock även förekomma i samband med enhetsrelaterade infektioner.

Inspektion av infusionsstället och en kontroll på fri passage måste utföras för att detektera läckage från och/eller fel på enheten för intracerebroventrikulär åtkomst före inledning av infusionen med Brineura (se avsnitt 4.2 och 4.3). Tecknen och symtomen på enhetsrelaterade infektioner är eventuellt inte synliga. Därför ska likvorprover rutinmässigt skickas för testning för att detektera subkliniska enhetsinfektioner. Konsultation med en neurokirurg kan behövas för att bekräfta enhetens integritet. Behandling med Brineura ska avbrytas vid fel på enheten och utbyte av åtkomstenheten kan behövas före nästa infusion.

Materialförsämring hos reservoaren till enheten för intracerebroventrikulär åtkomst sker efter lång tids användning, enligt preliminära resultat från bänktester och observationer från kliniska prövningar efter ungefär 4 års användning. I två kliniska fall visade enheterna för intracerebroventrikulär åtkomst inte några tecken på fel vid tidpunkten för infusionen; efter borttagningen var dock materialförsämringen hos enheterna synlig och överensstämde med data från bänktester av enheter för intracerebroventrikulär åtkomst. Åtkomstenheterna byttes ut och patienterna återupptog behandlingen med Brineura. Byte av åtkomstenheten bör övervägas inom 4 år vid regelbunden administrering av Brineura, men det måste alltid säkerställas att enheten för intracerebroventrikulär åtkomst används i enlighet med tillverkarens bestämmelser för respektive medicinteknisk enhet.

Se tillverkarens märkning för ytterligare instruktioner vid komplikationer som är relaterade till enheten för intracerebroventrikulär åtkomst.

Försiktighet måste iakttas med patienter som har benägenhet för komplikationer från intracerebroventrikulär administrering av läkemedel, inklusive patienter med obstruktiv hydrocefalus.

Klinisk övervakning och laboratorieövervakning

Vitala tecken ska övervakas i sjukvårdsmiljö innan infusionen startar, regelbundet under infusionen och efter infusionen. När infusionen är slutförd ska patientens status bedömas kliniskt och observationer kan vara nödvändiga under en längre tid om det är kliniskt indikerat, i synnerhet hos barn som är yngre än 3 år.

Övervakning med elektrokardiogram (EKG) under infusionen ska utföras på patienter med bradykardi, överledningsstörning eller strukturell hjärtsjukdom i anamnesen, eftersom vissa patienter med sjukdomen CLN2 kan utveckla överledningsstörningar eller hjärtsjukdom. I patienter med normalt hjärta ska utvärderingar med vanligt 12-avlednings-EKG utföras var 6:e månad.

Likvorprover ska rutinmässigt skickas för testning för att detektera subkliniska enhetsinfektioner (se avsnitt 4.2).

Anafylaktiska reaktioner

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats för Brineura. Som en försiktighetsåtgärd ska lämpligt sjukvårdsstöd finnas nära till hands när Brineura administreras. Om anafylaktiska reaktioner inträffar ska infusionen avbrytas omedelbart och lämplig medicinsk behandling ska sättas in. Patienterna ska övervakas noggrant under och efter infusionen. Om anafylaxi inträffar ska försiktighet iakttas vid förnyad administrering.

Natrium- och kaliuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 17,4 mg natrium per injektionsflaska med Brineura eller spollösning, motsvarande 0,87 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

Pediatriisk population

Inga patienter med tecken på progress av avancerad sjukdom vid behandlingsstart inkluderades i de kliniska studierna och det finns inga tillgängliga data för barn < 2 år. Patienter med avancerad CLN2-sjukdom och nyfödda kan ha ett minskat skydd av blodhjärnbarriären. Effekter av den potentiellt ökade läkemedelsexponeringen på periferin är inte känd.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Cerliponas alfa är ett rekombinant humant protein och systemisk exponering är begränsad på grund av intracerebroventrikulär administrering, därför är interaktioner mellan cerliponas alfa och läkemedel metaboliserade av cytokrom P450-enzymen osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av cerliponas alfa i gravida kvinnor. Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med cerliponas alfa. Det är inte känt om cerliponas alfa kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna eller om det kan påverka reproduktionsförmågan. Brineura ska ges till gravida kvinnor endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det finns inte tillräckligt med information om cerliponas alfa/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Brineura.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier med cerliponas alfa har utförts i djur eller människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier beträffande effekten av cerliponas alfa på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har genomförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De biverkningar som beskrivs i detta avsnitt har utvärderats på 24 patienter med sjukdomen CLN2, vilka fick minst en dos Brineura i kliniska studier på upp till 141 veckor eller efter marknadsintroduktion. De vanligaste (> 20 %) biverkningarna som observerades under kliniska prövningar med Brineura omfattar pyrexia, låg proteinhalt i likvor, avvikelser på EKG, kräkningar, övre luftvägsinfektion och överkänslighet. Inga patienter behövde avbryta behandlingen på grund av biverkningar.

Lista med biverkningar i tabellform

Alla observerade biverkningar är ordnade nedan, efter klassificering av organsystem och frekvens; enligt MedDRAs frekvenskonvention definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), ovanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningsfrekvens med Brineura

MedDRA Klassificering av organsystem	MedDRA Föredragen term	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion Konjunktivit Enhetsrelaterad infektion ^a Meningit	Mycket vanliga Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet Anafylaktisk reaktion	Mycket vanliga Vanliga
Psykiska störningar	Irritabilitet	Mycket vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Kramphändelser ^b Huvudvärk Pleocytos i likvor Dropped head-syndrom (oförmåga att hålla huvudet upprätt)	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga
Hjärtat	Bradykardi	Vanliga
Magtarmkanalen	Kräkningar Buksmärta Blåsor i munslemhinnan Blåsor på tungan Störning i magtarmkanalen	Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag Urtikaria	Vanliga Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrex ^c Nervositet Smärta	Mycket vanliga Vanliga Vanliga
Undersökningar	Ökad proteinhalt i likvor Avvikelse på EKG Minskad proteinhalt i likvor	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga
Produktproblem	Problem med enheten: Läckage från enheten Ocklusion av enheten ^d Förflyttning av enheten ^e Nålproblem ^f	Vanliga Vanliga Ingen känd frekvens Mycket vanliga

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*

^b Atoniska anfall, kloniska kramper, droppattacker, epilepsi, generella toniska-kloniska anfall, myoklon epilepsi, partiella anfall, petit mal epilepsi, krampanfall, klusteranfall och status epilepticus

^c Pyrex^c innefattar de kombinerade föredragna termerna "pyrex^c "och "förhöjd kroppstemperatur

^d Obstruktion av kateterflöde

^e Förflyttning av enheten förekom inte i kliniska studier

^f Förflyttning av infusionsnål

Beskrivning av utvalda biverkningar

Krampanfall

Krampanfall är vanliga yttringar av sjukdomen CLN2 och förväntas uppträda i denna population. Totalt upplevde 23 (96 %) av personerna som fick cerliponas alfa en händelse som listades till Convulsions Standardised MedDRA Query (standardiserad MedDRA-fråga om krampanfall). De vanligast rapporterade kramphändelserna innefattar krampanfall, epilepsi och generella toniska-kloniska anfall. Totala kramphändelser med en tidsbestämd relation till administrering av cerliponas alfa var 17 % och var milda till måttliga, grad 1 till 2 i allvarlighetsgrad. Totalt ansågs 6 % av alla kramphändelser vara relaterade till cerliponas alfa och varierade från milda till allvarliga, CTCAE grad 1–4. Krampanfallen löstes med sedvanlig behandling med kramplösande medel och resulterade inte i att behandlingen med Brineura avbröts.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner rapporterades hos 14 av 24 patienter (58 %) behandlade med Brineura. Svåra (CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) grad 3) överkänslighetsreaktioner uppstod hos tre patienter och inga patienter avbröt behandlingen. De vanligaste yttringarna innefattade pyrexia med kräkningar, pleocytos eller irritabilitet, vilka är inkonsekventa med klassisk immunmedierad överkänslighet. Dessa biverkningar observerades under eller inom 24 timmar efter slutförd infusion med Brineura och påverkade inte behandlingen. Symtomen försvann med tiden eller med administrering av antipyretika, antihistamin och/eller glukokortikosteroider.

Immunogenitet

Anti-läkemedelsantikroppar (ADA) detekterades i både serum och likvor hos 79 % respektive 21 % av patienterna som behandlades med cerliponas alfa i upp till 107 veckor. Läkemedelsspecifika neutraliserande antikroppar (NAb) som kan inhibera receptorförmedlat cellulärt upptag av cerliponas alfa detekterades inte i likvor. Ingen associering påträffades mellan ADA-titrar i serum eller likvor och förekomst eller allvarlighetsgrad för överkänslighet. Patienter som upplevde måttliga överkänslighetsreaktioner testades på läkemedelsspecifika IgE och de visade sig vara negativa. Inget samband påträffades mellan högre ADA-titrar och minskningar i effektmätningar. Det fanns ingen märkbar effekt av ADA i serum eller likvor på farmakokinetiken för plasma eller likvor.

Pediatrik population

En pågående studie ger erfarenhet från två patienter som är 2 år och behandlas med 300 mg Brineura varannan vecka (se avsnitt 5.1). Båda patienterna har fått 8 infusioner och den totala säkerhetsprofilen för Brineura hos dessa yngre patienter verkar likvärdig med säkerhetsprofilen observerad hos äldre barn. För nuvarande finns ingen klinisk erfarenhet tillgänglig från Brineura hos barn yngre än 2 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Ingen information finns tillgänglig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel för matsmältning och ämnesomsättning, enzymer, ATC-kod: A16AB17.

Verkningsmekanism

Cerliponas alfa är en rekombinant form av human tripeptidylpeptidas-1 (rhTPP1). Cerliponas alfa är ett proteolytiskt inaktivt proenzym (zymogen) som aktiveras i lysosomen. Cerliponas alfa upptas av målceller och translokeras till lysosomer genom katjon-oberoende mannos-6-fosfat-receptorn (CI-MPR (Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor), även kallad M6P/IGF2-receptor). Glykosyleringsprofilen för cerliponas alfa resulterar i ett jämnt cellulärt upptag och lysosomal målinriktning för aktivering.

Den aktiverade proteolytiska enzymet (rhTPP1) klyver tripeptider från N-terminalen på målproteinet utan känd substratspecificitet. Otillräckliga nivåer av TPP1 orsakar sjukdomen CLN2, vilket resulterar i neurodegenerering, förlust av neurologiska funktioner och dödsfall under barndomen.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten av Brineura bedömdes i den öppna, doseskaleraende kliniska studien 190-201 och den pågående långvariga förlängningsstudien 190-202 i patienter med sjukdomen CLN2 jämfört med obehandlade patienter med sjukdomen CLN2, från en databas med naturlig sjukdomshistoria (kontrollgrupp med naturlig sjukdomshistoria). Dessa studier använde summan av domänerna för motorik och språk från en sjukdomsspecifik klinisk bedömningskala (se tabell 3) för att bedöma sjukdomsprogressionen. Varje område omfattar poäng från 3 (i stort sett normal) till 0 (grav funktionsnedsättning), för ett totalt möjligt poäng på 6 med enhetsminskningar som representerar en viktig händelse i förlusten av tidigare funktionsnivåer för rörlighet och tal.

Tabell 3: Klinisk bedömningskala för CLN2

Domän	Poäng	Bedömning
Motorik	3	I stort sett normal gång. Ingen framträdande ataxi, inga patologiska fall.
	2	Oberoende gång, definierat enligt förmågan att gå 10 steg utan stöd. Har tydlig instabilitet, och kan falla ibland.
	1	Kräver extern hjälp för att kunna gå, eller kan endast krypa.
	0	Kan inte gå eller krypa längre.
Språk	3	Till synes normalt språk. Begripligt och i stort sett passande för åldern. Ingen försämring observerad ännu.
	2	Språket har blivit märkbart onormalt: vissa begripliga ord, kan forma korta meningar för att förmedla begrepp, önskemål, eller behov. Detta poäng betyder en försämring från en tidigare nivå av förmåga (från det individuella max som uppnåtts av barnet).
	1	Knappast begripligt. Några begripliga ord.
	0	Inga begripliga ord eller ljud.

Totalt 24 patienter i åldern 3 till 8 år behandlades med 300 mg Brineura varannan vecka. 23 patienter behandlades i studie 190-201 under 48 veckor (1 patient avbröt efter 1 vecka på grund av oförmåga att fortsätta med studieprocedurer). Genomsnittligt baslinjepoäng för CLN2 var 3,5 (standardavvikelse (SD) 1,20) med ett omfång från 1 till 6. Inga patienter med progress av avancerad sjukdom deltog i studien (inklusionskriterier: mild till måttlig progression av CLN2-sjukdom). Samtliga 23 patienter slutförde studie 190-201 och fortsatte med den pågående förlängningsstudien 190-202 för behandling med 300 mg Brineura varannan vecka till maximalt 124 veckor.

Fynd från studierna 190-201 och 190-202 jämfördes med en kontrollgrupp med naturlig sjukdomshistoria, som inbegrep patienter som uppfyllde inklusionskriterierna för studie 190-201 och 190-202. Resultaten från kontrollgruppen med naturlig sjukdomshistoria visar att sjukdomen CLN2 är en snabbt progredierande neurodegenerativ sjukdom med förutsägbar försämring av motoriska och språkliga funktioner med en uppskattad genomsnittlig försämringshastighet av CLN2-poängen med 2 punkter var 48:e vecka.

Behandlingseffekt för patienter som får Brineura bedömdes med den kliniska bedömningskalan för CLN2 och resultaten jämfördes med den förutsagda försämringen på 2 punkter var 48:e vecka i kontrollgruppen med naturlig sjukdomshistoria. I studie 190-201 hade 20 utav 23 (87 %) patienter som fick Brineura under 48 veckor inte den irreversibla försämringen på 2 punkter i observationer från den obehandlade patientpopulationen ($p = 0,0002$, binomialtest förutsätter $p_0 = 0,50$). Total 15 patienter utav 23 (65 %) hade ingen total försämring av CLN2-poäng, oavsett baslinjepoängen och 2 av dessa 15 patienter förbättrade deras poäng med en punkt under behandlingsperioden. Fem patienter fick ett försämrat resultat med endast en punkt och tre patienter fick en försämring med 2 punkter.

I studien 190-201 var den genomsnittliga försämringshastigheten 0,40 punkter var 48:e vecka för patienter som behandlades med 300 mg Brineura varannan vecka. Vid jämförelse med den förväntade försämringsfrekvensen baserad på naturlig sjukdomshistoria, är studieresultaten statistiskt signifikanta ($p < 0,0001$) (se tabell 4). Den observerade behandlingseffekten ansågs vara kliniskt betydelsefull, med tanke på den naturliga sjukdomshistorien från obehandlad CLN2-sjukdom.

Tabell 4: 0 till 6 punkter för motorik och språk i klinisk bedömningskala för CLN2: försämringsfrekvens för 48 veckor (Intent to treat (ITT)-population)

Försämringsfrekvens (punkter/48 veckor) ^a	Totalt (n = 23)	p-värde ^b
Medelvärde (SD)	0,40 (0,809) ^c	< 0,0001
Median	0,00	
Min, max	-0,88 2,02	
95 % CI, gränser	0,05, 0,75	

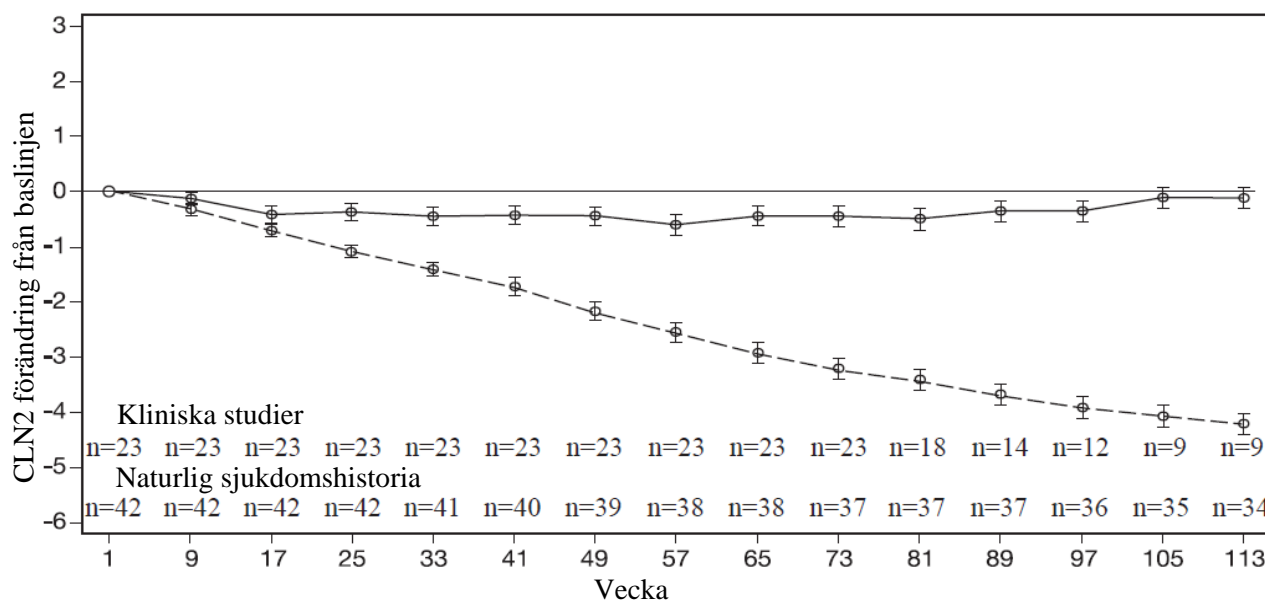
^a Patientens försämringshastighet var 48:e vecka: (baslinjepoäng för CLN2 - senaste CLN2-poäng)/ (förfluten tid i enheter om 48 veckor)

^b p-värde baserat på 1 prov av T-test som jämför försämringshastigheten med värdet 2

^c Positiva uppskattningar anger klinisk försämring; negativa uppskattningar anger klinisk förbättring

I den pågående studien 190-202 (från 3 juni 2016) fortsätter försämringsfrekvensen för patienter som behandlats med Brineura, jämfört med kontrollgruppen med naturlig sjukdomshistoria (N=42 patienter), att påvisa ihållande behandlingseffekt (se figur 2).

Figur 2: CLN2-poäng, genomsnittlig förändring av baslinjen (kontrollgrupp med naturlig sjukdomshistoria vs patienter behandlade med 300 mg Brineura varannan vecka)



Vertikala streck representerar standardfel för medelvärdet
Heldragen linje: kliniska studierna 190-201 och 190-202
Streckad linje: kontrollgruppen med naturlig sjukdomshistoria, 190-901

När poäng för syn och krampanfall kombinerades med CLN2-poäng (motorik- och språkområden) kvarstod de stabila. MRT-volumetrimätningar visade attenuerad frekvensförlust.

Pediatrisk population

Det är viktigt att starta behandlingen hos barn som är så unga som möjligt, även om patienter yngre än 3 år inte var inkluderade i den pivotala studien.

Studien 190-203 är en pågående öppen klinisk studie som utvärderar säkerheten och effekten för patienter från födsel till 18 års ålder. Dosering baserades på analys av skillnader i värden för hjärnvolum för barn yngre än 3 år. Säkerhetsresultat till dags dato för yngre patienter förefaller överensstämma med säkerhetsprofilen som observerats hos äldre barn. För nuvarande finns ingen klinisk erfarenhet tillgänglig från Brineura hos barn yngre än 2 år (se avsnitt 4.8).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Brineura för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för CLN2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Godkännande i undantagsfall

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för cerliponas alfa utvärderades på patienter med sjukdomen CLN2, som fick intracerebroventrikulär infusion på 300 mg under cirka 4,5 timmar en gång varannan vecka.

Samtliga farmakokinetiska parametrar var snarlika efter den inledande infusionen på dag 1 och efterföljande infusioner vecka 5 och vecka 13 indikerar ingen uppenbar ackumulering eller tidsberoende farmakokinetik av cerliponas alfa i likvor eller plasma när en dos på 300 mg administreras en gång varannan vecka. De farmakokinetiska parametrarna i likvor bedömdes hos 17 patienter och är sammanfattade i tabell 5 nedan. Farmakokinetiken för cerliponas alfa i plasma bedömdes hos 13 patienter och en median T_{max} på 12 timmar (sedan infusionsstart), ett genomsnittligt C_{max} på 1,39 µg/ml och ett genomsnittligt AUC_{0-t} på 24,1 µg-tim/ml kännetecknades. Det fanns ingen märkbar effekt av ADA i serum eller likvor på farmakokinetiken för plasma eller likvor.

Tabell 5: Farmakokinetiska egenskaper efter den första intracerebroventrikulära infusionen (varaktighet cirka 4 timmar) på 300 mg cerliponas alfa i likvor

Parameter	Likvor (N = 17) Medelvärde (SD)
T_{max}^* , tim	4,50 [4,25, 5,75]
C_{max} , µg/ml	1 490 (942)
AUC_{0-t} , µg tim/ml	9 510 (4 130)
V_z , ml	435 (412)
CL, ml/tim	38,7 (19,8)
$t_{1/2}$, tim	7,35 (2,90)

* T_{max} uttryckt som tid sedan start av infusion på ca 4 timmar och presenteras som median [min, max] och inträffade vid den första provtagningstidpunkten efter infusionen

Distribution

Den uppskattade distributionsvolymen av cerliponas alfa efter intracerebroventrikulär infusion på 300 mg ($V_z = 435$ ml) överstiger den typiska likvorvolymen (100 ml), vilket tyder på distribution till vävnader utanför likvor. Det stora förhållandet mellan likvor och plasma i C_{max} och AUC_{0-t} (cirka 1 000 respektive 400) tyder på att den större delen av administrerad cerliponas alfa finns kvar lokalt i det centrala nervsystemet. Intracerebroventrikulär administrering av cerliponas alfa förväntas inte resultera i terapeutiska koncentrationer i ögat på grund av den begränsade åtkomsten av likvor till de påverkade cellerna i retina och förekomst av blod-retinabariären.

Eliminering

Cerliponas alfa är ett protein och förväntas brytas ned metaboliskt genom peptidhydrolys. Följaktligen förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken för cerliponas alfa.

Utsöndring av cerliponas alfa via njurarna anses vara en mindre väg för clearance.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Begränsade prekliniska säkerhetsuppgifter för cerliponas alfa genererades från toxicitetsstudier med engångsdos i apor och studier med upprepade doser i en hundmodell med rasen tax på klassisk sen infantil neuronal ceroid lipofusinos typ 2. Denna sjukdomsmodell var främst avsedd för att undersöka de farmakodynamiska och farmakokinetiska egenskaperna hos cerliponas alfa men syftade även till att utvärdera substansens toxicitet. Dock kan resultaten av dessa studier i taxar inte förutse säkerheten för människor på tillförlitligt sätt eftersom infusionsdoseringen med cerliponas alfa var olika och varierade starkt även inom samma studie på grund av svårigheter med kvarliggande katetersystem och framträdande överkänslighetsreaktioner. Dessutom inkluderade dessa undersökningar ett mycket litet antal djur, grupper testades huvudsakligen med enkeldos och lämpliga kontroller saknades. Den icke-kliniska utvecklingen är därför ofullständig med hänsyn till den kliniska säkerheten för cerliponas alfa. Undersökningar beträffande gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionstoxicitet har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Brineura infusionsvätska, lösning och spillösning

Natriumfosfat dibasisk heptahydrat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Natriumklorid
Kaliumklorid
Magnesiumkloridhexahydrat
Kalciumkloriddihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

Tinad Brineura och spillösning ska användas omedelbart. Läkemedlet ska endast dras upp ur öppnade injektionsflaskor omedelbart före användning. Om omedelbar användning inte är möjlig ska öppnade injektionsflaskor med Brineura och spillösning förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C) och användas inom 24 timmar.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för upp till 12 timmar vid rumstemperatur (19 °C – 25 °C). Från en mikrobiologisk synvinkel ska öppnade injektionsflaskor eller läkemedel i sprutor användas omedelbart. Om de inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras upprätt i djupfrost tillstånd (-25 °C till -15 °C).
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Transport av injektionsflaskor

Transporteras och distribueras i djupfrost tillstånd (-85 °C till -15 °C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brineura infusionsvätska, lösning och spillösning

Injektionsflaska (glas av typ I) med propp (butylgummi), ett snäpplock (polypropen) och krymplock (aluminium). Brineura har ett grönt snäpplock och spillösningen har ett gult snäpplock.

Förpackningsstorlek:

Varje förpackning innehåller två injektionsflaskor som vardera innehåller 150 mg cerliponas alfa i 5 ml infusionsvätska, lösning och en injektionsflaska som innehåller 5 ml spillösning.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Brineura ska administreras med infusionskomponenter som visats vara kemiskt och fysiskt kompatibla med administrering av Brineura och spillösning. CE-märkta enheter för intracerebroventrikulär åtkomst och engångskomponenter som anges nedan eller motsvarande ska användas för att tillföra Brineura.

Brineura är kompatibelt med enheter för intracerebroventrikulär åtkomst med en silikonkupol och en bas i rostfritt stål eller polypropen som är fäst på en silikonkateter.

Brineura är kompatibel med infusionskomponenter för engångsbruk som är tillverkade av PVC, PVC (utan DEHP) polyeten, polyetersulfon (PES), polypropen (PP) och PTFE.

Förberedelse för administrering av Brineura och spillösning

Följande komponenter (medföljer ej) behövs för korrekt administrering av Brineura och spillösning (se figur 1 i avsnitt 4.2). Samtliga infusionskomponenter måste vara sterila. Brineura och spillösning levereras och förvaras i djupfrost tillstånd (se avsnitt 6.4).

- En programmerbar sprutpump med passande tillförselområde, noggrannhet för tillförselhastighet och larm för felaktig tillförsel eller ocklusion. Pumpen måste vara programmerbar för att tillföra läkemedel med en konstant hastighet på 2,5 ml/tim.

- Två sprutor för engångsbruk som är kompatibla med pumptrustningen. En sprutvolym på 10 till 20 ml rekommenderas.
- Två injektionsnålar till spruta för engångsbruk (21 G, 25,4 mm).
- Ett infusionsset för engångsbruk. En förlängningsslang kan tillföras vid behov. En längd på 150 cm till 206 cm (får ej överskrida 400 cm) och en innerdiameter på 0,1 cm rekommenderas.
- Ett inline-filter på 0,2 µm krävs. Inline-filtret kan vara inbyggt i infusionssetet. Inline-filtret ska placeras så nära portnålen som praktiskt möjligt.
- En icke-skärande portnål på 22 gauge eller mindre och en föreslagen längd på 16 mm. Se rekommendationerna från tillverkaren av enheten för intracerebroventrikulär åtkomst avseende portnålen.
- En tom steril spruta för engångsbruk (för uppsamling av likvor för kontroll av fri passage).

Tina Brineura och spillösning

Tina injektionsflaskorna med Brineura och injektionsflaskan med spillösning vid rumstemperatur under cirka 60 minuter. Injektionsflaskorna får **inte** tinas eller värmas på något annat sätt. Skaka **inte** injektionsflaskorna. Kondensering sker under upptiningen. Det rekommenderas att injektionsflaskorna tinas utanför förpackningen.

Brineura och spillösning måste tinas fullständigt och användas omedelbart (se avsnitt 6.3).

Frys **inte** om injektionsflaskor och frys **inte** sprutor som innehåller Brineura och spillösning.

Inspektera tinade injektionsflaskor med Brineura och spillösning

Inspektera injektionsflaskorna för att säkerställa att de är fullständigt tinade. Brineura-lösningen ska vara klar till något opalescent och färglös till svagt gul. Injektionsflaskor med Brineura kan ibland innehålla tunna genomskinliga fibrer eller ogenomskinliga partiklar. Dessa naturligt förekommande partiklar är cerliponas alfa. Dessa partiklar avlägsnas via inline-filtret på 0,2 µm, utan detekterbar effekt på renheten och styrkan av Brineura.

Spillösningen kan innehålla partiklar som upplöses när injektionsflaskan är fullständigt tinad. Spillösningen ska vara klar och färglös.

Använd **inte** lösningarna om de är missfärgade eller om det finns andra främmande partiklar i lösningarna.

Dra upp Brineura

Märk en oanvänd steril spruta med ”Brineura” och fäst en sprutnål. Ta bort de gröna snäpplocken från båda injektionsflaskorna med Brineura. Använd aseptisk teknik och dra upp volymen Brineura-lösning enligt den dos som krävs (se tabell 1 i avsnitt 4.2) till den sterila sprutan som är märkt ”Brineura”. Späd inte ut Brineura. Blanda inte Brineura med något annat läkemedel. Kassera nålen och de tomma injektionsflaskorna enligt gällande anvisningar.

Dra upp spillösning

Fastställ volym spillösning som behövs för att säkerställa fullständig tillförsel av Brineura till hjärnventrikulärlarna. Beräkna spolvolymen genom att lägga till flödningsvolymen för alla infusionskomponenter, inklusive enheten för intracerebroventrikulär åtkomst.

Märk en oanvänd steril spruta med ”spillösning” och fäst en sprutnål. Ta bort det gula snäpplocket från injektionsflaskan med spillösning. Använd aseptisk teknik och dra upp lämplig mängd spillösning från injektionsflaskan till den sterila sprutan som är märkt ”spillösning”. Kassera nålen och injektionsflaskan med återstående lösning enligt gällande anvisningar.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1192/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 30 maj 2017

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive, Novato
94949
USA

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimerande åtgärder**

Före lanseringen av Brineura i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehåll och utformning av utbildningsmaterialen, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmodaliteter och alla andra aspekter av programmet, med den nationella behöriga myndigheten.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all sjukvårdspersonal som förväntas hantera/administrera produkten, i varje medlemsstat där Brineura marknadsförs, får ett utbildningsprogram (dvs. en doserings- och administreringsguide), som syftar till att förebygga och/eller minimera den viktiga identifierade risken för problem med enheten (infektion/blockering/dislokation), som innehåller information om:

- Hur Brineura ska förvaras
- Enhetsrelaterade komplikationer (dvs. infektioner, läckage och/eller fel på enheten; enhetens integritet bör bekräftas av en neurokirurg)
- Hur man bereder Brineura och spolningslösningen
- En detaljerad, stegvis beskrivning av intracerebroventrikulär infusion och administrering av Brineura spolningslösning (tillhandahålls efter att Brineura-infusionen utförts)
- Hur man övervakar patienterna som fått Brineura.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning i undantagsfall enligt artikel 14.8 förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): Studie 190-504. För att utvärdera den långsiktiga säkerheten av cerliponase alfa, inklusive förekomsten av allvarliga överkänslighetsreaktioner och anafylaktiska reaktioner, ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten av en studie baserad på tillräckliga källdata från ett register av patienter med neuronal ceroidlipofusinos av typ 2 (CLN2).	Årliga rapporter ska lämnas in som en del av den årliga omprövningen
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES): Studie 190-203. För att ytterligare utvärdera behandlingseffekten som en fördröjning i progression av CLN2 klinisk skala över motorik/språk, och för att ytterligare utvärdera säkerhet och tolerabilitet av cerliponase alfa, kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att lämna in resultaten av studie 190-203, som inkluderar minst 5 patienter under 2 år.	Februari 2023

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Brineura 150 mg infusionsvätska, lösning
cerliponas alfa

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 injektionsflaska med Brineura innehåller 150 mg cerliponas alfa i 5 ml lösning (30 mg/ml)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Brineura och spillösning, hjälpämnen:
Natriumfosfat dibasisk heptahydrat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Natriumklorid
Kaliumklorid
Magnesiumkloridhexahydrat
Kalciumkloriddihydrat
Vatten för injektionsvätskor.

Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning
150 mg/5 ml
Två injektionsflaskor med 5 ml Brineura infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska med 5 ml spillösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Tina vid rumstemperatur och använd omedelbart.
Läs bipacksedeln före användning.
Intracerebroventrikulär användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Öppna injektionsflaskor eller läkemedel i sprutor ska användas omedelbart. Användaren ansvarar för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras upprätt i djupfrost tillstånd (-25 °C till -15 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaras och transporteras i djupfrost tillstånd (-85 °C till -15 °C).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1192/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA (Brineura infusionsvätska, lösning)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Brineura 150 mg infusionsvätska, lösning
cerliponas alfa
Intracerebroventrikulär användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml = 150 mg

6. ÖVRIGT

Tina före användning.
Administrera Brineura före spollösningen.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA (spollösning)

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Spollösning för Brineura
Intracerebroventrikulär användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml

6. ÖVRIGT

Tina före användning.
Administrera spollösning efter Brineura.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Brineura 150 mg infusionsvätska, lösning cerliponas alfa

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Brineura är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn får Brineura
3. Hur du får Brineura
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Brineura ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Brineura är och vad det används för

Brineura innehåller den aktiva substansen cerliponas alfa, som tillhör en grupp av läkemedel som kallas enzymersättningsterapier. Det används för att behandla patienter med sjukdomen neuronal ceroidlipofuscinotyp 2 (CLN2), som även kallas tripeptidylpeptidas 1 (TPP1)-brist.

Personer med sjukdomen CLN2 saknar, eller har för lite av ett enzym som kallas TPP1. Detta orsakar en ansamling av substanser som kallas lysosomala lagringsmaterial. Hos personer med sjukdomen CLN2 ansamlas dessa material i vissa delar av kroppen, huvudsakligen i hjärnan.

Hur Brineura fungerar

Detta läkemedel ersätter det saknade enzymet TPP1, vilket minimerar ansamlingen av lysosomala lagringsmaterial. Detta läkemedel fungerar för att bromsa sjukdomsförloppet.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn får Brineura

Du får inte använda Brineura

- om du eller ditt barn har haft livshotande allergiska reaktioner mot cerliponas alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) och reaktionen fortsätter att inträffa när cerliponas alfa ges igen.
- om du eller ditt barn har ett rör implanterat för att dränera överskottsvätska från hjärnan.
- om du eller ditt barn för tillfället har tecken på en infektion som kan bero på den implanterade enheten som används under behandlingen, eller om det är problem med enheten. Läkaren kan besluta att fortsätta med behandlingen när den enhetsrelaterade infektionen eller problemen har lösts.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du eller ditt barn får Brineura.

- Du eller ditt barn kan få problem med den implanterade enheten som används under behandlingen med Brineura (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"), inklusive infektion eller ett fel i enheten. Tecken på att du eller ditt barn kan ha en infektion omfattar feber, huvudvärk, stelhet i nacken, ljuskänslighet, illamående, kräkningar och förändrat sinnestillstånd. Tecken på problem med enheten omfattar svullnad, rodnad i hårbotten, vätskeläckage från enheten och utbuktning av hårbotten. Behandlingen kan avbrytas om enheten måste bytas ut eller tills infektionen är borta. Inom 4 års användning kan åtkomstenheten behöva bytas ut, vilket bestäms av din läkare. Tala med läkare om du har några frågor angående din enhet.
- Livshotande allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner) är möjliga med detta läkemedel. Läkaren kommer att följa upp dig eller ditt barn beträffande symtom på livshotande allergiska reaktioner: nässelutslag, klåda eller rodnad, svullna läppar, tunga och/eller hals, frossa, ökad hjärtrytm, andnöd, heshet, blir blå runt fingertoppar eller läppar, låg muskeltonus, svimning, diarré eller inkontinens. Sök omedelbart medicinsk vård om dessa symtom uppkommer.
- Läkaren kommer att kontrollera ditt eller ditt barns hjärtfrekvens, blodtryck, andningsfrekvens och temperatur före, under och efter behandling. Läkaren kan besluta att utföra ytterligare kontroller om det behövs.
- Läkaren kommer var 6:e månad att kontrollera om onormal elektrisk aktivitet i hjärtat (EKG) föreligger. Om du eller ditt barn tidigare haft hjärtproblem, kommer läkaren eller sjuksköterskan att övervaka din hjärtaktivitet under varje infusion.
- Läkaren ska skicka prover av hjärnvätskan för kontroll beträffande tecken på infektion.
- Detta läkemedel har inte givits till patienter med tecken på avancerad sjukdom vid behandlingsstart eller till barn yngre än 2 år. Din läkare kommer att diskutera om behandling med Brineura är rätt för dig eller ditt barn.

Andra läkemedel och Brineura

Tala om för läkare om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare före behandling med detta läkemedel.

Du bör inte behandlas med detta läkemedel under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt. Det är okänt om detta läkemedel kan skada ditt ofödda barn.

Du bör inte behandlas med detta läkemedel om du ammar. Det är okänt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk.

Det är okänt om detta läkemedel påverkar förmågan att få barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt om detta läkemedel påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Rådfråga läkaren.

Brineura innehåller natrium och kalium

Detta läkemedel innehåller 17,4 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 0,87 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "kaliumfritt".

3. Hur du får Brineura

Du eller ditt barn måste genomgå kirurgi för att implantera enheten för att få detta läkemedel. Enheten hjälper läkemedlet att nå en specifik del av hjärnan.

Detta läkemedel ges av en läkare med kunskap i att ge läkemedel intracerebroventrikulärt (infusion till de vätskefyllda hålrummen i hjärnan) på ett sjukhus eller klinik.

Detta läkemedel har inte givits till barn yngre än 2 år eller till barn äldre än 8 år (vid starten av den kliniska prövningen). Det finns begränsad erfarenhet från enstaka patienter som är 2 år.

Rekommenderad dos för detta läkemedel är baserad på din eller ditt barns ålder och ges en gång varannan vecka enligt följande:

- 0 till yngre än 6 månader: 100 mg
- 6 månader till yngre än 1 år: 150 mg
- 1 år till yngre än 2 år: 200 mg (första 4 doserna), 300 mg (alla andra doser)
- 2 år och äldre: 300 mg

Läkaren kan justera din eller ditt barns dosering eller infusionstiden för läkemedlet om kroppen inte tål infusionen, om det uppstår en allergisk reaktion eller om det finns tecken på en möjlig tryckökning i hjärnan.

Läkemedlet pumpas långsamt genom den implanterade enheten. När läkemedlet har givits, ges en kortare infusion med en lösning för att spola ut Brineura ur infusionsutrustningen så att hela dosen når hjärnan. Läkemedlet och lösningen ges under ungefär 2 till 4 ½ timme, beroende på dosen som ska ges. Läkaren kan sänka dosen eller infusionshastigheten baserat på hur behandlingen fungerar.

Läkaren kan ge dig eller ditt barn febernedsättande läkemedel, eller antihistamin för att behandla allergiska reaktioner, före varje behandling med detta läkemedel för att minska de biverkningar som han uppstår under eller strax efter behandling.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala med läkare eller sjuksköterska omedelbart om du upplever något av följande:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- kramper (krampanfall)
- reaktioner under eller strax efter läkemedlet har givits, som nässelutslag, klåda eller rodnad, svullna läppar, tunga och/eller hals, andnöd, heshet, blir blå runt fingertoppar eller läppar, låg muskeltonus, svimning eller inkontinens.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- bakteriella infektioner som har samband med den implanterade enheten
- svår allergisk reaktion (anafylaktiska reaktioner).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- inflammation i hjärnan (meningit) på grund av enhetsrelaterad infektion.

Detta läkemedel kan orsaka andra biverkningar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- feber
- kräkningar
- lättretlighet
- huvudvärk
- ökad eller minskad proteinhalt i hjärnvätskan vilket upptäcks genom laboratorieprover
- onormalt EKG
- ökat antal celler i ryggmärgsvätskan vilket upptäcks genom laboratorieprover
- infektion i näsan eller halsen (förkylning)
- nålproblem (infusionsnålen lossnar från den implanterade enheten).

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- långsammare puls
- enheten fungerar inte på rätt sätt på grund av en blockering som upptäcks under förberedelsen av infusionen
- smärta
- utslag
- nässelutslag
- huvudsänkning (så att hakan faller ned mot bröstet)
- magont
- läckage av enheten
- blåsor i munnen eller på tungan
- svullnad eller rodnad av ögonlock och den vita delen av ögat (konjunktivit)
- nervositet
- störningar i magen och tarmarna.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- enheten förflyttas och fungerar inte på rätt sätt vid förberedelsen av infusionen

Rapportering av biverkningar

Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Brineura ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskorna och förpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras upprätt i djupfryst tillstånd (-25 °C till -15 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Transporteras och distribueras i djupfryst tillstånd (-85 °C till -15 °C)

Upptinad Brineura och spollösning ska användas omedelbart. Detta läkemedel ska endast dras upp ur öppnade injektionsflaskor omedelbart före användning. Om omedelbar användning inte är möjlig ska öppnade injektionsflaskor med Brineura och spollösning förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C) och användas inom 24 timmar.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats för upp till 12 timmar vid rumstemperatur (19 °C – 25 °C). Från en mikrobiologisk synvinkel ska öppnade injektionsflaskor eller läkemedel som finns i sprutor användas omedelbart. Om de inte används omedelbart är användaren ansvarig för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning.

Läkare eller apotekspersonal ansvarar för förvaringen av Brineura. De är även ansvariga för korrekt kassering av eventuellt oanvänd Brineura.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är cerliponas alfa. 1 injektionsflaska med Brineura innehåller 150 mg cerliponas alfa i 5 ml lösning. 1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 30 mg cerliponas alfa.
- Övriga innehållsämnen i Brineura infusionsvätska, lösning och spollösningen är: natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumklorid, kaliumklorid, magnesiumkloridhexahydrat, kalciumkloriddihydrat och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 ”Brineura innehåller natrium och kalium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Brineura och spollösningen är lösningar för infusion. Brineura infusionsvätska, lösning är klar till något opalescent, färglös till svagt gul och kan ibland innehålla tunna genomskinliga fibrer eller ogenomskinliga partiklar. Spollösningen är klar och färglös.

Förpackningsstorlek: Varje förpackning innehåller två injektionsflaskor med Brineura infusionsvätska, lösning och en injektionsflaska med spollösning, varje injektionsflaska innehåller 5 ml lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

BILAGA IV
GRUNDER FÖR EN YTTERLIGARE FÖRNYELSE

Grunder för en ytterligare förnyelse

Mot bakgrund av de data som blivit tillgängliga sedan det första godkännandet för försäljning anser CHMP att nytta-riskförhållandet för Brineura är fortsatt positivt, men man anser att en ytterligare förnyelse krävs av följande anledningar:

Inom ramverket för det första godkännandet för försäljning enligt reglerna om godkännande i undantagsfall har en effektstudie efter att läkemedlet godkänts (studie 190-203) antagits som en särskild skyldighet (Specific Obligation, SOB). En djupgående utvärdering av dessa data som helhet krävs vid tidpunkten för inlämningen av den slutliga kliniska studierapporten (CSR), i synnerhet en djupgående utvärdering av effekt- och säkerhetsdata för patienter < 2 års ålder. Detta innefattar lämpligheten av de nuvarande dosrekommendationerna med avseende på effekt och säkerhet hos yngre barn (under 3 års ålder), med hänsyn tagen till tillgängliga FK-data.

En andra förnyelse av godkännandet för försäljning krävs på grund av icke uppfylld SOB, dvs. en icke genomförd effektstudie efter att läkemedlet godkänts, studie 190-203.