

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Brineura 150 mg otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica lijeka Brineura sadrži 150 mg cerliponaze alfa* u 5 ml otopine.

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 30 mg cerliponaze alfa.

*Proizvedena je u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 17,4 mg natrija u 5 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Otopina je bistra do lagano opalescentna i bezbojna do blijedožuta, koja povremeno može sadržavati tanka prozirna vlakna ili neprozirne čestice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Brineura indiciran je za liječenje neuronalne ceroidne lipofuscinoze tipa 2 (CLN2), bolesti poznate i kao nedostatak tripeptidil-peptidaze 1 (TPP1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Brineura smiju primjenjivati samo osposobljeni zdravstveni radnici educirani za intracerebroventrikularnu primjenu u kliničkim/bolničkim uvjetima.

Doziranje

Preporučena doza je 300 mg cerliponaze alfa primijenjene intracerebroventrikularnom infuzijom jednom svaki drugi tjedan.

U bolesnika mlađih od 2 godine preporučuju se niže doze, vidjeti dio o pedijatrijskoj populaciji.

Preporučuje se predliječenje bolesnika antihistaminicima, s antipireticima ili bez njih, 30 do 60 minuta prije početka infuzije.

Nastavak dugoročnog liječenja potrebno je redovito klinički procjenjivati kako bi se ustanovilo nadmašuju li koristi potencijalne rizike za svakog pojedinog bolesnika.

Prilagodba doze

Prilagodbu doze može biti potrebno uzeti u obzir u bolesnika koji ne podnose infuziju. Doza se može smanjiti za 50% i/ili usporiti brzina primjene infuzije.

Ako se primjena infuzije prekine zbog reakcije preosjetljivosti, treba je ponovno započeti brzinom približno upola manjom od početne brzine infuzije pri kojoj je nastupila reakcija preosjetljivosti.

Infuziju treba prekinuti i/ili brzinu infuzije usporiti u bolesnika u kojih je prema prosudbi nadležnog liječnika možda došlo do povećanja intrakranijskog tlaka tijekom infuzije, na što upućuju simptomi kao što su glavobolja, mučnina, povraćanje ili stanje smanjene svijesti. Ove mjere opreza posebno su važne u bolesnika mlađih od 3 godine.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima, liječenje lijekom Brineura započeto je u djece u dobi od 1 do 9 godina. Nisu dostupni klinički podaci za djecu mlađu od 1 godine (vidjeti dio 5.1). Doziranje predloženo za djecu mlađu od 2 godine procijenjeno je na temelju mase mozga. Liječenje se treba temeljiti na koristima i rizicima za pojedinačnog bolesnika prema procjeni liječnika. Važno je započeti liječenje bolesnika što je moguće ranije.

Doziranje odabrano za bolesnike temelji se na dobi u vrijeme liječenja i prema tome ga je potrebno prilagoditi (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Doza i volumen lijeka Brineura

Dobne skupine	Ukupna doza primijenjena svaki drugi tjedan (mg)	Volumen otopine lijeka Brineura (ml)
Od rođenja do < 6 mjeseci	100	3,3
6 mjeseci do < 1 godine	150	5
1 godina do < 2 godine	200 (prve 4 doze) 300 (kasnije doze)	6,7 (prve 4 doze) 10 (kasnije doze)
2 godine i nadalje	300	10

Način primjene

Intracerebroventrikularna primjena.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Tijekom pripreme i primjene lijeka moraju se strogo primjenjivati pravila aseptične tehnike.

Brineura i otopina za ispiranje smiju se primijeniti samo intracerebroventrikularnim putem. Svaka bočica lijeka Brineura i otopina za ispiranje namijenjene su samo za jednokratnu upotrebu.

Brineura se u cerebrospinalni likvor (CSF) primjenjuje infuzijom pomoću kirurški implantiranog spremnika i katetera (pomagala za intracerebroventrikularni pristup). Pomagalo za intracerebroventrikularni pristup mora biti implantirano prije prve infuzije. Implantirano pomagalo za intracerebroventrikularni pristup treba omogućiti pristup do moždanih komora za primjenu terapije.

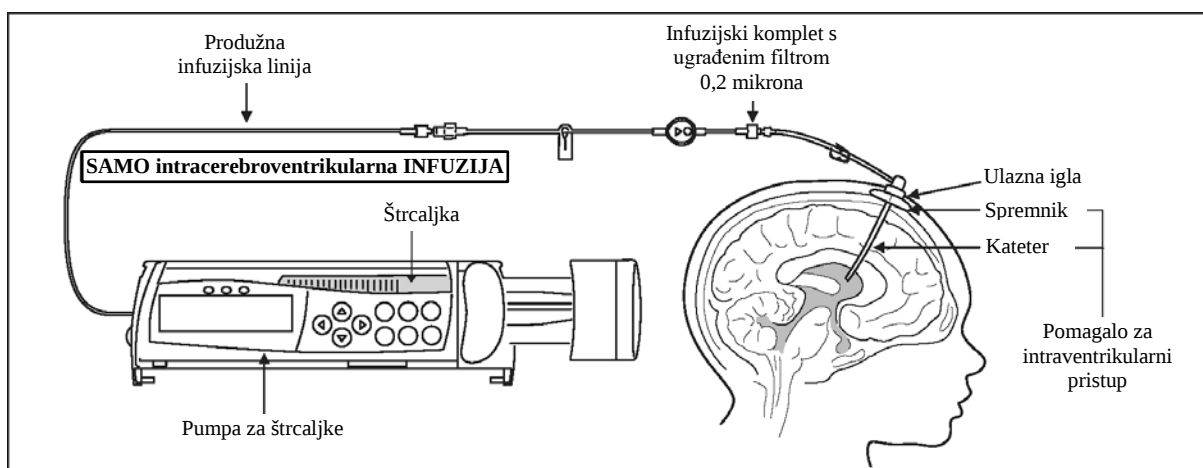
Nakon infuzije lijeka Brineura, komponente infuzijskog sustava se moraju isprati izračunatom količinom otopine za ispiranje, uključujući pomagalo za intracerebroventrikularni pristup, kako bi se primijenila cijela količina lijeka i održala prohodnost pomagala za intracerebroventrikularni pristup (vidjeti dio 6.6). Prije primjene bočice lijeka Brineura i otopine za ispiranje treba odmrznuti. Lijek i otopina za ispiranje daju se brzinom infuzije od 2,5 ml/h. Cjelokupna infuzija, uključujući infuziju

lijeka i potrebne otopine za ispiranje, traje otprilike 2 do 4,5 sati ovisno o dozi i volumenu za primjenu.

Intracerebroventrikularna infuzija lijeka Brineura

Lijek Brineura primijenite **prije** otopine za ispiranje.

1. Obilježite infuzijsku liniju oznakom „samo za intracerebroventrikularnu infuziju“.
2. Štrcaljku koja sadrži lijek Brineura pričvrstite na produžni dio infuzijske linije, ako se koristi, u protivnom štrcaljku spojite na komplet za infuziju. Komplet za infuziju mora biti opremljen ugrađenim filtrom s porama veličine 0,2 μm . Vidjeti Sliku 1.
3. Napunite infuzijske linije lijekom Brineura.
4. Provjerite vlasništvo zbog znakova propuštanja ili kvara pomagala za intracerebroventrikularni pristup te moguće infekcije. Nemojte primjenjivati lijek Brineura u slučaju znakova i simptoma propuštanja pomagala za intracerebroventrikularni pristup, kvara pomagala ili infekcije povezane s pomagalom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
5. Pripremite vlasništvo za intracerebroventrikularnu infuziju služeći se aseptičnom tehnikom prema standardima skrbi ustanove.
6. Umetnite ulaznu iglu (engl. *port needle*) u pomagalo za intracerebroventrikularni pristup.
7. Na ulaznu iglu spojite zasebnu sterilnu praznu štrcaljku (ne veću od 3 ml). Uvucite između 0,5 ml i 1 ml CSF-a kako biste provjerili prohodnost pomagalaza intracerebroventrikularni pristup.
 - **Ne vraćajte CSF u pomagalo za intracerebroventrikularni pristup.** Uzorke CSF-a treba rutinski slati na provjeru prisutnosti infekcija (vidjeti dio 4.4).
8. Pričvrstite komplet za infuziju na ulaznu iglu (vidjeti Sliku 1).
 - Učvrstite komponente prema standardima skrbi ustanove.
9. Stavite štrcaljku s lijekom Brineura u pumpu za štrcaljku i programirajte pumpu na brzinu infuzije od 2,5 ml na sat.
 - Programirajte zvučne signale upozorenja pumpe na najveću osjetljivost na promjene ograničenja za tlak, brzinu i volumen. Pojedinih pogledajte u priručniku za rad proizvođača pumpe za štrcaljke.
 - **Nemojte davati kao bolus ili ručno.**
10. Započnite infuziju lijeka Brineura brzinom od 2,5 ml na sat.
11. Redovito provjeravajte sustav tijekom infuzije zbog znakova propuštanja ili greške u protoku infuzije.
12. Kada je infuzija završila, provjerite je li štrcaljka „Brineura“ u pumpi prazna. Izvadite praznu štrcaljku iz pumpe i odvojite je od linije. Praznu štrcaljku bacite sukladno nacionalnim propisima.



Slika 1: Postavljeni infuzijski sustav

Intracerebroventrikularna infuzija otopine za ispiranje

Predviđenu otopinu za ispiranje primijenite **nakon** završene infuzije lijeka Brineura.

1. Štrcaljku s izračunatim volumenom otopine za ispiranje pričvrstite na infuzijske komponente (vidjeti dio 6.6).
2. Štrcaljku s otopinom za ispiranje stavite u pumpu i programirajte pumpu na protok infuzije brzinom od 2,5 ml na sat.
 - Programirajte zvučne signale upozorenja pumpe na najveću osjetljivost na promjene ograničenja za tlak, brzinu i volumen. Pojediniosti pogledajte u priručniku za rad proizvođača pumpe za štrcaljke.
 - **Nemojte davati kao bolus ili ručno.**
3. Započnite infuziju otopine za ispiranje brzinom od 2,5 ml na sat.
4. Redovito provjeravajte sustav tijekom infuzije zbog znakova propuštanja ili greške u protoku infuzije.
5. Kada infuzija završi, provjerite je li štrcaljka s oznakom „otopina za ispiranje“ u pumpi prazna. Izvadite praznu štrcaljku iz pumpe i odvojite je od linije.
6. Izvucite ulaznu iglu. Blago pritisnite i gazom pokrijte mjesto primjene infuzije prema standardima skrbi ustanove.
7. Infuzijske komponente, igle, neupotrijebljene otopine i drugi otpadni materijal zbrinite sukladno nacionalnim propisima.

Za upute o pripremi lijeka Brineura i otopine za ispiranje prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Životno opasne anafilaktične reakcije na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, ako ponovno izlaganje lijeku (*rechallenge*) nije uspješno (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s CLN2 koji imaju ventrikulo-peritonejski spoj (*shunt*).

Brineura se ne smije primjenjivati sve dok ima znakova akutnog propuštanja pomagala za intracerebroventrikularni pristup, kvara pomagala ili infekcije povezane s pomagalom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Komplikacije povezane s pomagalom

Brineura se mora primijeniti aseptičnom tehnikom kako bi se smanjio rizik od infekcije. Infekcije povezane s pomagalom za intracerebroventrikularni pristup, uključujući supkliničke infekcije i meningitis, zabilježene su u bolesnika liječenih lijekom Brineura (vidjeti dio 4.8). Meningitis može imati sljedeće simptome: vrućicu, glavobolju, ukočenost u vratu, osjetljivost na svjetlost, mučninu, povraćanje i promjenu mentalnog stanja. Uzorke CSF-a treba svaki put poslati na testiranje kako bi se otkrile supkliničke infekcije povezane s pomagalom. U kliničkim ispitivanjima bili su primijenjeni antibiotici, pomagalo za intracerebroventrikularni pristup je zamijenjen, a liječenje lijekom Brineura nastavljeno.

Prije svake infuzije zdravstveni radnici trebaju pregledati vlasište zbog provjere postojanja oštećenja kože, kako bi se osiguralo da pomagalo za intracerebroventrikularni pristup nije ugroženo. Uobičajeni znakovi propuštanja ili kvara pomagala uključuju oticanje, eritem vlasišta, ektravazacija tekućine ili ispupčenja na vlasištu oko ili iznad pomagala za intracerebroventrikularni pristup. Međutim, ti se znakovi mogu javiti i u slučaju infekcija povezanih s pomagalom.

Pregled mjesta infuzije i provjera prohodnosti moraju se provesti kako bi se propuštanje i/ili kvar pomagala za intracerebroventrikularni pristup otkrili prije započinjanja infuzije lijeka Brineura (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Znakovi i simptomi infekcija povezanih s pomagalom ne moraju biti očigledni, stoga uzorke CSF-a treba svaki put poslati na testiranje kako bi se otkrile supkliničke infekcije povezane s pomagalom. Može biti potrebno posavjetovati se s neurokirurgom kako bi se potvrdila ispravnost pomagala. Terapiju lijekom Brineura treba prekinuti u slučajevima kvara pomagala, što može zahtijevati zamjenu pomagala prije daljnjih infuzija.

Degradacija materijala spremnika pomagala za intracerebroventrikularni pristup javlja se nakon dugotrajnog razdoblja primjene prema preliminarnim rezultatima laboratorijskog testiranja i prema opažanjima u kliničkim ispitivanjima prilikom primjene tijekom otprilike 4 godine. U dva klinička slučaja, pomagala za intracerebroventrikularni pristup nisu pokazala znakove kvara prilikom infuzije; međutim, nakon uklanjanja, degradacija materijala pomagala bila je očigledna i u skladu s podacima iz laboratorijskog testiranja pomagala za intracerebroventrikularni pristup. Pomagala za pristup zamijenjena su i bolesnici su nastavili liječenje lijekom Brineura. Zamjenu pomagala za pristup treba razmotriti prije isteka 4 godine redovite primjene lijeka Brineura, međutim, uvijek treba osigurati da se pomagalo za intracerebroventrikularni pristup primjenjuje u skladu s odredbama proizvođača odgovarajućeg medicinskog proizvoda.

U slučaju komplikacija povezanih s pomagalom za intracerebroventrikularni pristup, daljnje informacije potražite u proizvođačevim uputama za uporabu pomagala.

Potrebno je postupati s oprezom u bolesnika sklonih komplikacijama izazvanih primjenom lijeka intracerebroventrikularnim putem, uključujući bolesnike s opstruktivnim hidrocefalusom.

Kliničko i laboratorijsko praćenje

Vitalne znakove treba pratiti prije početka infuzije, redovito tijekom infuzije i poslije infuzije u bolničkom okruženju. Kada infuzija završi, potrebno je klinički procijeniti status bolesnika, a ako je klinički indicirano, može biti potrebno promatrati bolesnika duže vrijeme, osobito u slučaju bolesnika mlađih od 3 godine.

Praćenje elektrokardiograma (EKG) tijekom infuzije treba provoditi u bolesnika s anamnezom bradikardije, poremećajem provodljivosti ili strukturnom srčanom bolešću, jer neki bolesnici s bolešću CLN2 mogu razviti poremećaj provodljivosti ili srčanu bolest. U bolesnika s normalnom funkcijom srca, redovite procjene 12-kanalnim EKG-om treba provoditi svakih 6 mjeseci.

Uzorke CSF-a treba svaki put poslati na testiranje kako bi se otkrile supkliničke infekcije povezane s pomagalom (vidjeti dio 4.2).

Anafilaktične reakcije

Anafilaktične reakcije prijavljene su s lijekom Brineura. Kao mjera opreza, kada se primjenjuje Brineura treba biti odmah dostupna odgovarajuća medicinska potpora. Ako se dogode anafilaktične reakcije, potrebno je odmah prekinuti infuziju i započeti odgovarajuće medicinsko liječenje. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike tijekom i nakon infuzije. Ako se pojavi anafilaksija, pri ponovnoj primjeni potrebno je postupati s oprezom.

Sadržaj natrija i kalija

Ovaj lijek sadrži 17,4 mg natrija po bočici lijeka Brineura i otopine za ispiranje, što odgovara 0,87 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po bočici, tj. zanemarive količine kalija.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni podaci u bolesnika s napredovanjem već uznapredovale bolesti na početku liječenja i nema dostupnih kliničkih podataka za djecu mlađu od 1 godine. U novorođenčadi je moguće da je integritet krvno-moždane barijere smanjen. U djece mlađe od 3 godine povećana izloženost lijeku na periferiju nije bila povezana s jasnim promjenama sigurnosnog profila (vidjeti dijelove 4.8, 5.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Cerliponaza alfa je rekombinantni ljudski protein i sistemska je izloženost ograničena zbog intracerebroventrikularne primjene, stoga nije vjerojatno da će doći do interakcije cerliponaze alfa i lijekova koji se metaboliziraju putem enzima citokroma P450.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni cerliponaze alfa u trudnica. Sa cerliponazom alfa nisu provedena ispitivanja reprodukcije u životinja. Nije poznato može li cerliponaza alfa prouzročiti oštećenje fetusa kad se primjenjuje u trudnica ili može li utjecati na reproduktivnu sposobnost. Brineura se smije primijeniti u trudnica samo ako je to izrazito potrebno.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju cerliponaze alfa/metabolita u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Brineura.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti s cerliponazom alfa u životinja ili ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učinku cerliponaze alfa na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave opisane u ovom dijelu procijenjene su u 38 bolesnika s bolešću CLN2 koji su u kliničkim ispitivanjima primili najmanje jednu dozu lijeka Brineura do 309 tjedana ili iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Najčešće nuspojave (> 20%) opažene s lijekom Brineura u kliničkim ispitivanjima uključuju pireksiju, konvulzije, nisku razinu proteina u CSF-u, poremećaje EKG-a, povraćanje, teškoće s iglom, infekcije povezane s pomagalom i preosjetljivost. Nijedan bolesnik nije morao prekinuti liječenje zbog štetnih događaja.

Tablični popis nuspojava

Opažene nuspojave navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i u skladu s MedDRA-inom definicijom učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Učestalost nuspojava lijeka Brineura

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni pojam	Učestalost
Infekcije i infestacije	infekcija povezana s pomagalom ^a meningitis	vrlo često nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost anafilaktična reakcija	vrlo često često
Psihijatrijski poremećaji	iritabilnost	vrlo često
Poremećaji živčanog sustava	događaji konvulzija ^b glavobolja pleocitoza CSF-a	vrlo često vrlo često vrlo često
Srčani poremećaji	bradikardija	često
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje poremećaj probavnog sustava	vrlo često često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip urtikarija	često često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija ^c osjećaj nervoze iritacija na mjestu umetanja pomagala	vrlo često često često
Pretrage	povišeni proteini u CSF-u abnormalnosti EKG-a sniženi proteini u CSF-u	vrlo često vrlo često vrlo često
Problemi s proizvodom	problem s pomagalom: propuštanje pomagala teškoće s iglom ^d kvar pomagala okluzija pomagala ^e lom pomagala dislokacija pomagala ^f	vrlo često vrlo često vrlo često često često nepoznato

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*

^b Atonički napadaji, kloničke konvulzije, drop-atake, epilepsija, generalizirani toničko-klonički napadaj, mioklona epilepsija, parcijalni napadaji, petit mal epilepsija, napadaj, klaster napadaja i epileptički status

^c Pireksija uključuje kombinirane preporučene pojmove „pireksija“ i „povišena tjelesna temperatura“

^d Ispadanje igle za infuziju

^e Opstrukcija protoka u kateteru

^f U kliničkim ispitivanjima nije došlo do dislokacije pomagala

Opis odabranih nuspojava

Konvulzije

Konvulzije su česta manifestacija bolesti CLN2 i očekivane su u ovoj populaciji. U kliničkim ispitivanjima 31 od 38 (82%) bolesnika koji su primali cerliponazu alfa imali su događaj koji je prema MedDRA-inim standardnim pojmovima svrstan u konvulzije. Najčešće zabilježeni događaji konvulzije uključuju napadaj, epilepsiju i generalizirani toničko-klonički napadaj. Ukupno, 4% svih događaja konvulzije smatrali su se povezani s cerliponazom alfa i bili su u rasponu od blagih do teških, CTCAE stupanj 1-4. Konvulzije su prestale uz primjenu standardne terapije protiv konvulzija i nisu za posljedicu imale prekid terapije lijekom Brineura.

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti zabilježene su u 19 od 38 bolesnika (50%) liječenih lijekom Brineura. Teške reakcije preosjetljivosti [prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje, engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) 3. stupnja] javile su se u 6 bolesnika, ali ni jedan bolesnik nije prekinuo liječenje. Reakcije preosjetljivosti zabilježene su u 5 od 8 (63%) bolesnika u dobi od < 3 godine u usporedbi s 14 od 30 (47%) bolesnika u dobi od ≥ 3 godine. Najčešće manifestacije uključivale su pireksiju s povraćanjem, pleocitozu ili iritabilnost, što nije dosljedno s

klasičnom imunološki posredovanom preosjetljivošću. Te nuspojave bile su opažene tijekom ili unutar 24 sata nakon završene infuzije lijeka Brineura i nisu ometale liječenje. Simptomi su se povukli tijekom vremena ili uz primjenu antipiretika, antihistaminika i/ili glukokortikosteroidea.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi lijekovi za probavni sustav i metabolizam, enzimi, ATK oznaka: A16AB17.

Mehanizam djelovanja

Cerliponaza alfa rekombinantni je oblik ljudske tripeptidil-peptidaze 1 (rhTPP1). Cerliponaza alfa je proteolitički neaktivan proenzim (zimogen) koji se aktivira u lizosomu. Cerliponazu alfa preuzimaju ciljane stanice i prenose u lizosome preko kationski neovisnog receptora manoz-6 fosfata (engl. *Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor*, CI-MPR, poznatog i kao receptor M6P/IGF2). Profil glikolizacije cerliponaze alfa rezultira konzistentnim staničnim unosom te ciljanim prenosom u lizosome zbog aktivacije.

Aktivirani proteolitički enzim (rhTPP1) cijepa tripeptide s N-terminalnog kraja ciljnog proteina, s time da nema poznate specifičnosti za supstrat. Neodgovarajuće razine TPP1 uzrokuju bolest CLN2, što rezultira neurodegeneracijom, gubitkom neurološke funkcije i smrću u djetinjstvu.

Imunogenost

Protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibodies*, ADA) pronađena su i u serumu i u CSF-u vrlo često. Nisu zabilježeni dokazi o utjecaju ADA na farmakokinetiku, djelotvornost ni sigurnost. Međutim, podaci su ograničeni.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka Brineura procijenjene su u tri otvorena klinička ispitivanja na ukupno 38 bolesnika s bolešću CLN2, u dobi od 1 do 9 godina na početku ispitivanja, u usporedbi s neliječenim bolesnicima s bolešću CLN2 iz baze podataka o prirodnom tijeku bolesti (kontrolna skupina s prirodnim tijekom bolesti). U ovim ispitivanjima upotrijebljen je skup motoričkih i jezičnih domena kliničke ocjenske ljestvice koje su specifične za bolest (vidjeti Tablicu 3) kako bi se procijenilo napredovanje bolesti (što se naziva motoričko-jezični rezultat na kliničkoj ocjenskoj ljestvici za CLN2). Svaka domena obuhvaća rezultate od 3 (potpuno normalno) do 0 (duboko oštećeno), za ukupno mogući rezultat od 6, s jediničnim smanjenjima koja predstavljaju ključne događaje u gubitku prethodno stečenih funkcija pokretljivosti i govora.

Tablica 3: Motoričko-jezični rezultat – Klinička ocjenska ljestvica za CLN2

Domena	Rezultat	Ocjena
Motorička	3	Potpuno normalan hod. Bez očite ataksije, bez patoloških padova.
	2	Samostalno hodanje, definirano kao sposobnost hoda bez pomoći 10 koraka. Pokazat će se očigledna nestabilnost i može doći do povremenih padova.
	1	Potrebna pomoć pri hodu ili može samo puzati.
	0	Ne može više hodati ili puzati.
Jezična	3	Naizgled normalan jezik. Razumljiv i potpuno primjeren dobi. Još se ne opaža propadanje.
	2	Jezik je postao prepoznatljivo poremećen: neke razumljive riječi mogu tvoriti kratke rečenice kako bi se izrazila misao, molbe ili potrebe. Ovaj rezultat označava propadanje s obzirom na prethodnu razinu sposobnosti (od individualnog maksimuma koji je dijete postiglo).
	1	Jedva razumljivo. Nekoliko razumljivih riječi.
	0	Bez razumljivih riječi ili vokalizacija.

U ključnom ispitivanju 190-201 ukupno 24 bolesnika, u dobi od 3 do 9 godina na početku, liječeno je lijekom Brineura 300 mg svaki drugi tjedan. Od tog broja, 23 bolesnika liječena su 48 tjedana (1 bolesnik povukao se iz ispitivanja nakon 1 tjedna zbog nemogućnosti da nastavi s postupcima u ispitivanju). Srednji početni motoričko-jezični rezultat bio je 3,5 [standardno odstupanje (SD) 1,20] s rasponom od 1 do 6; nije ispitivan ni jedan bolesnik s napredovanjem već uznapredovale bolesti (kriterij uključivanja: blago do umjereno napredovanje bolesti CLN2).

U ukupno 20 od 23 (87%) bolesnika koji su primali lijek Brineura tijekom 48 tjedana nije zabilježeno nereverzno pogoršanje od 2 boda u usporedbi s očekivanim pogoršanjem od 2 boda po razdoblju od 48 tjedana u neliječenoj populaciji ($p=0,0002$, pretpostavka binomnog testa $p_0=0,50$). U ukupno 15 od 23 (65%) bolesnika nije zabilježeno ukupno pogoršanje motoričko-jezičnog rezultata, bez obzira na početni rezultat, dok je u 2 od tih 15 bolesnika zabilježeno poboljšanje rezultata za jedan bod tijekom razdoblja liječenja. U 5 bolesnika zabilježeno je pogoršanje za jedan bod, a u 3 bolesnika pogoršanje za 2 boda.

Svih 23 bolesnika završilo je ispitivanje 190-201 i nastavilo u produžetku ispitivanja 190-202 u kojem su primali lijek Brineura u dozi od 300 mg svaki drugi tjedan tijekom ukupno 288 tjedana. Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 190-201 i 190-202 objedinjeni su i uspoređeni s kontrolnom skupinom s prirodnim tijekom bolesti koja je uključivala bolesnike koji su ispunjavali kriterije uključivanja za ispitivanja 190-201 i 190-202. Medijan vremena do pojave nereverzno pogoršanja motoričko-jezičnog rezultata od 2 boda ili motoričko-jezičnog rezultata od 0 bodova u bolesnika liječenih lijekom Brineura ($N=23$) iznosio je 272 tjedna u usporedbi s 49 tjedana u kontrolnoj skupini s prirodnim tijekom bolesti ($N=42$) (omjer hazarda 0,14; 95%-tni CI od 0,06 do 0,33; $p<0,0001$). Medijan vremena do pojave motoričko-jezičnog rezultata od 0 bodova, što označava potpuni gubitak sposobnosti kretanja i komunikacije, nije dostignut u bolesnika koji su liječeni lijekom Brineura u usporedbi s medijanom od 109 tjedana u kontrolnoj skupini s prirodnim tijekom bolesti (omjer hazarda 0,01; 95%-tni CI, od 0,00 do 0,08; $p<0,0001$).

U istraživačkoj analizi preživljenja utvrđeno je da je procijenjeni medijan starosne dobi u trenutku smrti za kontrolnu skupinu s prirodnim tijekom bolesti iznosio 10,4 godine; 95%-tni CI od 9,5 do 12,5 godina. U skupini bolesnika liječenih lijekom Brineura nisu zabilježeni smrtni slučajevi tijekom ispitivanja, medijan (min., maks.) starosne dobi prilikom posljednje procjene iznosio je 10,3 (7,8; 13,1) godine (N=23).

Srednja brzina propadanja funkcija u bolesnika liječenih lijekom Brineura u dozi od 300 mg svaki drugi tjedan bila je 0,38 bodova po razdoblju od 48 tjedana. Kada se to uspoređi s procijenjenom brzinom propadanja funkcija kod prirodnog tijeka bolesti od 2,13 bodova po razdoblju od 48 tjedana, rezultati ispitivanja statistički su značajni ($p < 0,0001$) (vidjeti Tablicu 4). Opaženi učinak liječenja smatrao se klinički značajnim u svjetlu podataka o prirodnom tijeku neliječene bolesti CLN2.

Tablica 4: Klinička ocjenska ljestvica za procjenu motoričke-jezične funkcije od 0 do 6 bodova kod CLN2: brzina propadanja funkcija u 48 tjedana (populacija predviđena za liječenje, ITT)

Brzina propadanja funkcija (bodovi/48 tjedana) ^a	Sudionici u ispitivanju 190-201/202 Ukupno (n = 23)	Kontrolna skupina s prirodnim tijekom bolesti (n = 42)	p-vrijednost ^b
Prosjeak (SD)	0,38 (0,499) ^c	2,13 (0,952) ^c	< 0,0001
Medijan	0,30	2,08	
Min, maks	0,00; 2,18	0,45; 4,27	
Granice 95% CI	0,16; 0,59	1,84; 2,43	

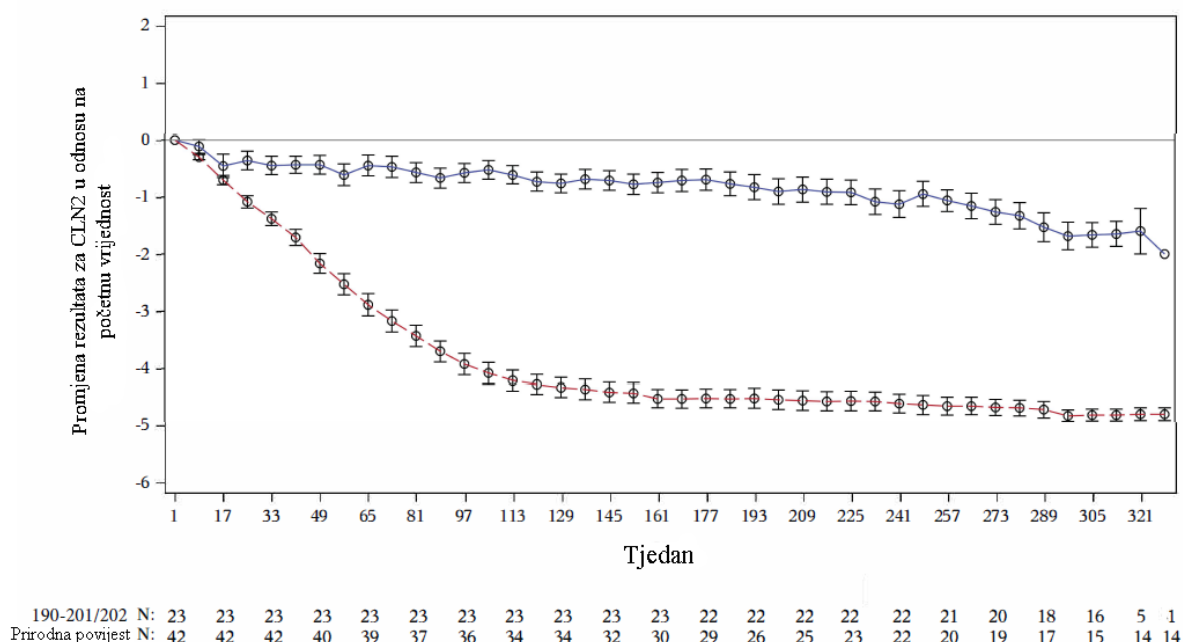
^a Brzina propadanja funkcije u bolesnika u 48 tjedana: (početni rezultat za CLN2 – posljednji rezultat za CLN2) / (vrijeme koje je prošlo u jedinicama od 48 tjedana).

^b p-vrijednost na temelju T-testa s 1 uzorkom u kojem se brzina propadanja funkcije uspoređivala s vrijednošću 2.

^c Pozitivne procjene pokazuju kliničko propadanje; negativne procjene pokazuju kliničko poboljšanje.

Procijenjena srednja vrijednost promjene rezultata u odnosu na početni rezultat u bolesnika liječenih lijekom Brineura u usporedbi s kontrolnom skupinom s prirodnim tijekom bolesti (N=42 bolesnika) pokazala je smanjenje progresije bolesti i postojanost učinka liječenja do posljednje procjene (321. tjedan) (vidjeti Sliku 2).

Slika 2: Srednja vrijednost promjene rezultata u odnosu na početni motoričko-jezični rezultat na ljestvici od 0 do 6 bodova (kontrolna skupina s prirodnim tijekom bolesti naspram bolesnika liječenih lijekom Brineura, 300 mg svaki drugi tjedan)



Okomiti stupci prikazuju standardnu grešku prosjeka
Puna crta: kliničko ispitivanje 190-201 i 190-202
Isprekidana crta: 190-901 kontrolna skupina s prirodnim tijekom bolesti

Volumetrijska mjerenja provedena oslikavanjem magnetskom rezonancijom pokazuju smanjenu brzinu propadanja.

U ispitivanju 190-203 ukupno 14 bolesnika s bolešću CLN2, u dobi od 1 do 6 godina na početku ispitivanja (8 od 14 bolesnika imalo je manje od 3 godine) liječeno je lijekom Brineura do 142,6 tjedana (1 bolesnik se povukao iz ispitivanja kako bi primao komercijalno dostupnu terapiju) i podvrgnuto sigurnosnom praćenju tijekom 24 tjedna. Srednji (SD) početni motoričko-jezični rezultat iznosio je 4,6 (1,69), a kretao se u rasponu od 1 do 6.

Bolesnici koji su liječeni lijekom Brineura upareni su s komparatorima iz kontrole skupine s prirodnim tijekom bolesti na osnovu starosne dobi, motoričko-jezičnog rezultata za CLN2 i objedinjenog genotipa. Srednja ($\pm$ SD) brzina pogoršanja motoričko-jezičnog rezultata iznosila je 0,15 (0,243) bodova po razdoblju od 48 tjedana za uparene bolesnike liječene lijekom Brineura (N=12) te 1,30 (0,857) bodova po razdoblju od 48 tjedana za uparene komparatore iz kontrolne skupine s prirodnim tijekom bolesti (N=29). Zabilježena je srednja razlika od 1,15 bodova (SE 0,174), 95%-tni CI 0,80; 1,50 bodova u brzini pogoršanja između skupina; $p < 0,0001$.

Medijan vremena do nereverzibilnog pogoršanja rezultata od 2 boda ili rezultata od 0 bodova u bolesnika liječenih lijekom Brineura nije postignut do posljednje procjene (169. tjedan) u usporedbi sa 103 tjedna kod komparatora iz kontrolne skupine s prirodnim tijekom bolesti (omjer hazarda 0,091; 95%-tni CI, 0,021; 0,393; $p < 0,0001$). Medijan vremena do pojave motoričko-jezičnog rezultata od 0 bodova nije postignut u bolesnika liječenih lijekom Brineura u usporedbi sa 163 tjedna kod komparatora iz kontrolne skupine s prirodnim tijekom bolesti (omjer hazarda, 0,00; 95%-tni CI, 0,00; 0,00; $p = 0,0032$). U ukupno 10 od 12 (83%) liječenih bolesnika zabilježeno je pogoršanje motoričko-jezičnog rezultata manje od 2 boda u usporedbi s početnim rezultatom do posljednje procjene. U 8 bolesnika (67%) nije zabilježena klinička progresija na motoričko-jezičnoj ljestvici, u dva bolesnika (17%) zabilježeno je pogoršanje od jednog boda, a u druga dva bolesnika (17%) zabilježeno je pogoršanje od 2 boda. Nijedan liječeni bolesnik nije postigao motoričko-jezični rezultat od nula bodova u usporedbi s 10 od 29 (34%) uparena komparatora iz kontrolne skupine s prirodnim tijekom bolesti.

U bolesnika mlađih od 3 godine srednja (SD) brzina pogoršanja na motoričko-jezičnoj ljestvici iznosila je 0,04 (0,101) boda po razdoblju od 48 tjedana za uparene liječene bolesnike (N=8) u usporedbi s 1,09 (0,562) bodova po razdoblju od 48 tjedana za uparene komparatore iz kontrolne skupine s prirodnim tijekom bolesti (N=20) (razlika od 1,05 bodova; $p < 0,0001$). Sedam liječenih bolesnika mlađih od 3 godine s motoričko-jezičnim rezultatom od 6 bodova na početku ispitivanja zadržalo je taj rezultat prilikom posljednjeg mjerenja, što predstavlja potpuno normalan hod i govor. Tri od tih 7 bolesnika nisu imali ni druge simptome bolesti CLN2 u 145. tjednu prema rezultatu na ocjenjivačkoj ljestvici za CLN2, snimanju mozga i nuspojavama, dok su se kod svih uparenih komparatora javili simptomi. U ovoj populaciji, u bolesnika liječenih lijekom Brineura zabilježena je odgođena pojava bolesti.

Iznimne okolnosti

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika cerliponaze alfa procijenjena je u bolesnika s bolešću CLN2 koji su primali intracerebroventrikularne infuzije od 300 mg tijekom približno 4,5 sati jednom svaki drugi tjedan.

Svi farmakokinetički parametri bili su slični nakon početne infuzije 1. dana te nakon infuzija u 5. i 13. tjednu, što nije ukazivalo na vidljivu akumulaciju ili vremenski ovisnu farmakokinetiku cerliponaze alfa u CSF-u ili plazmi kada se primjenjivala u dozi od 300 mg jednom svaki drugi tjedan. Farmakokinetički parametri u CSF-u bili su procijenjeni u 17 bolesnika, a sažeto su prikazani u Tablici 5 u nastavku. Farmakokinetika cerliponaze alfa u plazmi bila je procijenjena u 13 bolesnika i ustanovljen je medijan T_{max} od 12 sati (od početka infuzije), srednja vrijednost C_{max} od 1,39 $\mu\text{g/ml}$ i srednja vrijednost AUC_{0-t} od 24,1 $\mu\text{g-h/ml}$. Nije bilo vidljivog učinka serumskih ili CSF ADA na farmakokinetiku u plazmi odnosno CSF-u.

Tablica 5: Farmakokinetička svojstva nakon prve intracerebroventrikularne infuzije (približnog trajanja od 4 sata) 300 mg cerliponaze alfa u CSF

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

* T_{max} vrijednost izražena kao vrijeme od početka infuzije u trajanju ~4 sata i navedeno kao medijan [min, maks], a odnosi se na vremensku točku prvog uzorkovanja nakon infuzije.

Distribucija

Procijenjeni volumen distribucije cerliponaze alfa nakon intracerebroventrikularne infuzije od 300 mg ($V_z = 435$ ml) premašuje tipični volumen CSF-a (100 ml), što ukazuje na distribuciju u tkiva izvan CSF-a. Veliki omjeri CSF-a i plazme u vrijednostima C_{max} i AUC_{0-t} (približno 1000 odnosno 400) upućuju na to da većina primijenjene cerliponaze alfa ostaje lokalizirana unutar središnjeg živčanog sustava. Ne očekuje se da će intracerebroventrikularna primjena cerliponaze alfa rezultirati terapijskim koncentracijama u oku zbog ograničenog pristupa iz CSF-a u zahvaćene stanice mrežnice i prisutnosti barijere između krvi i mrežnice.

Eliminacija

Cerliponaza alfa je protein i očekuje se da će zbog hidrolize peptida doći do njenog metaboličkog raspada. Prema tome, ne očekuje se da će oštećena funkcija jetre utjecati na farmakokinetiku cerliponaze alfa.

Izlučivanje cerliponaze alfa putem bubrega smatra se manje značajnim putem uklanjanja.

Pedijatrijska populacija u dobi od 0 do 3 godine

Pedijatrijski bolesnici s CLN2 u dobi od 1 do < 2 godine (n=2) i u dobi od 2 do < 3 godine (n=6) primali su cerliponazu alfa prema preporučenom pedijatrijskom režimu doziranja do 144 tjedna. Izloženost lijeku u CSF-u bila je unutar raspona za koji je utvrđeno da je siguran i djelotvoran u ključnom ispitivanju. Izloženost lijeku u plazmi u mlađih bolesnika u pravilu je bila viša od raspona utvrđenog u ključnom ispitivanju, ali veća izloženost lijeku u plazmi nije bila povezana s promjenama sigurnosnog profila. Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike mlađe od 1 godine.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ograničeni neklinički podaci o sigurnosti primjene cerliponaze alfa dobiveni su iz ispitivanja toksičnosti na modelu klasične kasne infantilne neuronalne ceroidne lipofuscinoze tip 2 u majmuna za jednokratnu dozu, a u pasa pasmine jazavčar za ponovljenu dozu. Ovaj model bolesti prvenstveno je služio za istraživanje farmakodinamičkih i farmakokinetičkih svojstava cerliponaze alfa, ali je također imao za cilj procijeniti i toksičnost te tvari. Međutim, rezultati tih ispitivanja u pasmine jazavčar ne mogu pouzdano predviđati sigurnost u ljudi, jer je zbog teškoća s umetnutim sustavom katetera i izrazitih reakcija preosjetljivosti, režim infuzija cerliponaze alfa bio drugačiji i vrlo promjenjiv čak i unutar istog ispitivanja. Osim toga, ta su ispitivanja uključila vrlo mali broj životinja, većina je testirala skupine samo jednom dozom i nedostajale su odgovarajuće kontrole. Stoga se na temelju kretanja nekliničkih podataka ne može zaključiti o kliničkoj sigurnosti cerliponaze alfa. Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Brineura otopina za infuziju i otopina za ispiranje

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev klorid
kalijev klorid
magnezijev klorid heksahidrat
kalcijev klorid dihidrat
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Odmrznuti lijek Brineura i otopina za ispiranje mora se upotrijebiti odmah. Lijek se smije izvući samo iz neotvorene bočice neposredno prije uporabe. Ako ga nije moguće upotrijebiti odmah, neotvorene bočice lijeka Brineura ili otopine za ispiranje potrebno je čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C) i upotrijebiti unutar 24 sata.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazana je u trajanju do 12 sati na sobnoj temperaturi (19 °C - 25 °C). S mikrobiološkog stajališta, otvorene bočice ili lijek u štrcaljkama treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u uspravnom položaju u zamrzivaču (od -25 °C do -15 °C).
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Prijevoz bočica

Prevoziti i dostavljati zamrznuto (od -85 °C do -15 °C).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Brineura otopina za infuziju i otopina za ispiranje

Bočica (staklo tip I) s čepom (butilna guma) s fluoropolimernim premazom, *flip-off* kapicom (polipropilen) i aluminijskim prstenom. Brineura ima zelenu *flip-off* kapicu, a otopina za ispiranje žutu *flip-off* kapicu.

Pakiranje:

Jedno pakiranje sadrži dvije bočice, svaka sadrži 150 mg cerliponaze alfa u 5 ml otopine za infuziju i jednu bočicu koja sadrži 5 ml otopine za ispiranje.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Brineura se mora primjenjivati s infuzijskim komponentama za koje se pokazalo da su kemijski i fizikalno kompatibilne s primjenom lijeka Brineura i otopine za ispiranje. Za primjenu lijeka Brineura potrebno je upotrijebiti pomagala za intracerebroventrikularni pristup i u nastavku navedene komponente za jednokratnu primjenu ili njihove ekvivalente, oboje s oznakom CE.

Brineura je kompatibilna s pomagalima za intracerebroventrikularni pristup izrađenima od silikonske kupole s bazom od nehrđajućeg čelika ili polipropilena koja je spojena na silikonski kateter.

Brineura je kompatibilna s komponentama za infuziju za jednokratnu primjenu izrađenim od polivinilklorida (PVC), PVC-a (bez DEHP-a), polietilena, polietersulfona (PES), polipropilena (PP) i politetrafluoroetilena (PTFE).

Priprema za primjenu lijeka Brineura i otopine za ispiranje

Za pravilnu primjenu lijeka Brineura i otopine za ispiranje potrebne su sljedeće komponente (nisu priložene) (vidjeti Sliku 1 u dijelu 4.2). Sve infuzijske komponente moraju biti sterilne. Brineura i otopina za ispiranje dostavljaju se i čuvaju zamrznute (vidjeti dio 6.4).

- Pumpa sa štrcaljkom koju se može programirati na odgovarajući raspon protoka infuzije, točnu brzinu protoka i signale upozorenja u slučaju nepravilnog protoka ili začepljenosti. Pumpa se mora moći programirati tako da isporučuje lijek konstantnom brzinom od 2,5 ml/h.
- Dvije štrcaljke za jednokratnu uporabu kompatibilne s opremom pumpe. Preporučuju se štrcaljke volumena od 10 do 20 ml.
- Dvije hipodermalne igle za štrcaljke za jednokratnu uporabu (21 G, 25,4 mm).
- Jedan komplet za infuziju za jednokratnu uporabu. Ako je potrebno, može se dodati produžetak infuzijske linije. Preporučuje se duljina od 150 cm do 206 cm (ne dulje od 400 cm) i unutrašnji promjer od 0,1 cm.
- Potreban je ugrađeni filter pora veličine 0,2 µm, koji može biti i sastavni dio kompleta za infuziju. Ugrađeni filter treba biti postavljen koliko god je praktično moguće bliže ulaznoj igli.
- Ulazna igla (*non-coring*) promjera 22 G ili manje, po mogućnosti duljine 16 mm. Za preporuke o ulaznoj igli pogledati preporuke proizvođača pomagala za intracerebroventrikularni pristup.
- Jedna prazna sterilna štrcaljka za jednokratnu uporabu (za uzimanje CSF-a kako bi se provjerila prohodnost sustava).

Odmrznite lijek Brineura i otopinu za ispiranje

Bočice lijeka Brineura i otopine za ispiranje odmrzavajte na sobnoj temperature otprilike 60 minuta. Bočice ne odmrzavajte ili ne zagrijavajte na neki drugi način. Ne tresite bočice. Tijekom odmrzavanja doći će do kondenzacije. Preporučuje se odmrzavanje izvan kartonske kutije.

Brineura i otopina za ispiranje moraju se potpuno odmrznuti i odmah upotrijebiti (vidjeti dio 6.3).

Nemojte ponovno zamrzavati bočice ili štrcaljke koje sadrže lijek Brineura ili otopinu za ispiranje.

Pregledajte bočice odmrznutog lijeka Brineura i otopine za ispiranje

Bočice pregledajte kako biste provjerili jesu li potpuno odmrznute. Otopina lijeka Brineura mora biti bistra do lagano opalescentna te bezbojna do blijedožute boje. Bočice s lijekom Brineura mogu katkad sadržavati tanka prozirna vlakna ili neprozirne čestice. Te prirodno nastale čestice su cerliponaza alfa. Te se čestice uklanjaju ugrađenim filtrom veličine pora 0,2 µm, a što nema opažen učinak na čistoću ili jačinu lijeka Brineura.

Otopina za ispiranje može sadržavati čestice koje se otope kada je bočica potpuno odmrznuta. Otopina za ispiranje mora biti bistra i bezbojna.

Nemojte upotrijebiti otopine ako su promijenile boju ili ako su u njima prisutne druge strane čestice.

Izvucite lijek Brineura iz bočice

Jednu neupotrijebljenu sterilnu štrcaljku označite s „Brineura“ i pričvrstite na nju iglu za štrcaljku. Uklonite zelenu *flip-off* kapicu s obje bočice lijeka Brineura. Pridržavajući se aseptične tehnike uvucite volumen lijeka Brineura potreban za dozu (vidjeti tablicu 1 u dijelu 4.2) u sterilnu štrcaljku označenu s „Brineura“. Nemojte razrjeđivati lijek Brineura. Ne miješajte lijek Brineura ni s jednim drugim lijekom. Iglu i prazne bočice bacite sukladno nacionalnim propisima.

Izvucite otopinu za ispiranje

Odredite volumen otopine za ispiranje potreban kako bi se osiguralo da će cijela količina lijeka Brineura dospjeti u moždane komore. Volumen za ispiranje izračunajte zbrajanjem volumena koji je potreban da se ispune sve infuzijske komponente, uključujući pomagalo za intracerebroventrikularni pristup.

Obilježite jednu neupotrijebljenu sterilnu štrcaljku oznakom „otopina za ispiranje“ i na nju pričvrstite iglu za štrcaljku. Uklonite žutu *flip-off* kapicu s bočice otopine za ispiranje. Primjenom aseptične tehnike uvucite iz bočice odgovarajući volumen otopine za ispiranje u novu sterilnu štrcaljku s oznakom „otopina za ispiranje“. Iglu i bočicu s preostalom otopinom bacite sukladno nacionalnim propisima.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1192/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. svibnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive, Novato
94949
Sjedinjene Američke Države

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Brineura u državama članicama, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se s nadležnim tijelom pojedine države članice usuglasiti o sadržaju i formatu edukacijskih materijala, uključujući oblik komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj će lijek Brineura biti stavljen u promet, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će rukovati/primjenjivati lijek dobiju edukacijski program (tj. vodič za doziranje i primjenu), radi sprječavanja i/ili minimizacije važnog rizika koji predstavljaju problemi povezani s pomagalom (infekcija/začepljenost/pomicanje). Edukacijski materijal sadržavat će sljedeće informacije:

- kako čuvati lijek Brineura;
- komplikacije povezane s pomagalom (tj. infekcije, propuštanje pomagala i/ili greška; cjelovitost pomagala treba potvrditi neurokirurg);
- kako pripremiti lijek Brineura i otopinu za ispiranje;
- detaljni opis, korak po korak, intracerebroventrikularne infuzije lijeka Brineura i primjene otopine za ispiranje (nakon završene infuzije lijeka Brineura);
- kako nadzirati bolesnika koji prima lijek Brineura.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): ispitivanje 190-504. Kako bi se procijenila dugoročna sigurnost primjene cerliponaze alfa, uključujući pojavu ozbiljnih reakcija preosjetljivosti i anafilaktičnih reakcija, nositelj odobrenja mora dostaviti rezultate ispitivanja temeljenog na odgovarajućem izvoru podataka iz registra bolesnika s neuronalnom ceroidnom lipofuscinozom tip 2 (CLN2).	Godišnja izvješća treba dostaviti kao dio godišnje ponovne procjene

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Brineura 150 mg otopina za infuziju
cerliponaza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica lijeka Brineura sadrži 150 mg cerliponaze alfa u 5 ml otopine (30 mg/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari lijeka Brineura i otopine za ispiranje:
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat;
natrijev dihidrogenfosfat hidrat;
natrijev klorid;
kalijev klorid;
magnezijev klorid heksahidrat;
kalcijev klorid dihidrat;
voda za injekcije.

Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
150 mg/5 ml
Dvije bočice od 5 ml lijeka Brineura otopine za infuziju
Jedna bočica od 5 ml otopine za ispiranje

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu.
Odmrznuti na sobnoj temperaturi i upotrijebiti odmah.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intracerebroventrikularna primjena

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Otvorene bočice ili lijek u štrcaljkama treba upotrijebiti odmah. Vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije uporabe odgovornost su korisnika.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u zamrzivaču u uspravnom položaju (-25 °C do -15 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Prevoziti i dostavljati zamrznuto (od -85 °C do -15 °C).

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1192/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**BOČICA** (Brineura otopina za infuziju)**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Brineura 150 mg otopina za infuziju
cerliponaza alfa
Intracerebroventrikularna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

150 mg/5 ml

6. DRUGO

Odmrznuti prije primjene.
Lijek Brineura primijeniti prije otopine za ispiranje.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA (otopina za ispiranje)

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Otopina za ispiranje za lijek Brineura
Intracerebroventrikularna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

5 ml

6. DRUGO

Odmrznuti prije primjene.
Otopinu za ispiranje primijeniti nakon lijeka Brineura.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Brineura 150 mg otopina za infuziju cerliponaza alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Brineura i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primati lijek Brineura
3. Kako primjenjivati lijek Brineura
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Brineura
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Brineura i za što se koristi

Brineura sadrži djelatnu tvar cerliponazu alfa, koja pripada skupini lijekova poznatih kao enzimska nadomjesna terapija. Upotrebljava se za liječenje bolesnika s neuronalnom ceroidnom lipofuscinozom tip 2 (CLN2), bolešću poznatom i kao nedostatak tripeptidil-peptidaze 1 (TPP1).

Osobe s bolešću CLN2 nemaju enzim pod nazivom TPP1 ili ga imaju u premaloj količini, a to uzrokuje taloženje tvari poznatih kao lizosomski materijali za nakupljanje. U osoba s bolešću CLN2, do takvog nakupljanja dolazi u određenim dijelovima tijela, uglavnom u mozgu.

Kako Brineura djeluje

Ovaj lijek nadomješta enzim koji nedostaje, TPP1, što smanjuje taloženje lizosomskih materijala za nakupljanje. Ovaj lijek djeluje tako da usporava napredovanje bolesti.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primati lijek Brineura

Ne smijete primiti lijek Brineura

- Ako ste Vi ili Vaše dijete imali po život opasne alergijske reakcije na cerliponazu alfa ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.), a reakcije se nastavljaju javljati kada ponovno primite cerliponazu alfa.
- Ako Vi ili Vaše dijete imate usađeno pomagalo za odvođenje viška tekućine iz mozga.
- Ako Vi ili Vaše dijete sada imate znakove infekcije povezane s pomagalom ili pomagalo ima grešku. Liječnik može odlučiti nastaviti liječenje kada infekcija ili problemi vezani uz pomagalo prođu.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego što Vi ili Vaše dijete primite lijek.

- Tijekom liječenja lijekom Brineura, Vama ili Vašem djetetu mogu se javiti problemi s usađenim pomagalom (vidjeti dio 4 „Moguće nuspojave“), uključujući infekciju ili grešku pomagala. Znakovi da biste Vi ili Vaše dijete mogli imati infekciju uključuju: vrućicu, glavobolju, ukočenost u vratu, osjetljivost na svjetlost, mučninu, povraćanje i promjenu mentalnog stanja. Znakovi problema s pomagalom uključuju: oticanje, crvenilo vlasišta, propuštanje tekućine iz pomagala i ispuščenja na vlasištu. Liječenje može biti prekinuto ako pomagalo treba zamijeniti ili dok se ne izliječi infekcija. Unutar 4 godine primjene može biti potrebno zamijeniti pomagalo za pristup, a to će utvrditi Vaš liječnik. Obratite se liječniku ako imate pitanja o pomagalu koje Vam je usađeno.
- Uz ovaj lijek moguće su po život opasne alergijske reakcije (anafilaktične reakcije). Liječnik će kod Vas ili Vašega djeteta pratiti simptome po život opasnih alergijskih reakcija, kao što su koprivnjača, svrbež ili naleti crvenila, otečene usne, jezik i/ili grlo, zimica, ubrzan srčani ritam, nedostatak zraka, promuklost, plava boja na vrhovima prstiju ruku ili oko usana, nizak tonus mišića, nesvjestica, proljev ili nemogućnost zadržavanja mokraće (inkontinencija). Odmah potražite liječničku pomoć ako se pojave ti simptomi.
- Liječnik će Vama ili Vašem djetetu provjeriti brzinu srčanih otkucaja, krvni tlak, brzinu disanja i tjelesnu temperaturu prije, tijekom i poslije liječenja. Ako je potrebno, liječnik može odlučiti o dodatnom praćenju.
- Liječnik će provjeravati odstupanja od normalne električne aktivnosti srca (EKG) svakih 6 mjeseci. Ako ste Vi ili Vaše dijete prije imali srčanih tegoba, liječnik ili medicinska sestra pratit će aktivnost srca tijekom svake infuzije.
- Liječnik može poslati uzorke tekućine iz mozga (cerebrospinalni likvor) na provjeru, kako bi se ustanovilo postoje li znakovi infekcije.
- Ovaj lijek nije primjenjivan bolesnicima s uznapredovalom bolešću na početku liječenja ili u djece mlađe od 1 godine. Liječnik će razmotriti da li je liječenje lijekom Brineura ispravno za Vas ili Vaše dijete.

Drugi lijekovi i Brineura

Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete primati ovaj lijek tijekom trudnoće osim ako nije neophodno. Nije poznato može li ovaj lijek naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Ne smijete primati ovaj lijek ako dojite. Nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko.

Nije poznato utječe li ovaj lijek na plodnost.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije poznato hoće li ovaj lijek utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Posavjetujte se s liječnikom.

Brineura sadrži natrij i kalij

Ovaj lijek sadrži 17,4 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 0,87% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po bočici, tj. zanemarive količine kalija.

3. Kako primjenjivati lijek Brineura

Za primjenu ovog lijeka, Vama ili Vašem djetetu bit će potrebno kirurškim postupkom usaditi pomagalo koje pomaže da lijek dospije do određenog dijela mozga.

Ovaj lijek daje liječnik s iskustvom u davanju lijekova intracerebroventrikularnim putem (infuzija u tekućinu mozga) u bolnici ili klinici.

Ovaj lijek nije primjenjivan bolesnicima mlađim od 1 godine ili starijim od 9 godina (na početku kliničkog ispitivanja).

Preporučena doza ovog lijeka temelji se na Vašoj dobi ili dobi Vašega djeteta, a primjenjivat će se jednom svaki drugi tjedan:

- od rođenja do < 6 mjeseci: 100 mg
- 6 mjeseci do < 1 godine: 150 mg
- 1 godina do < 2 godine: 200 mg (prve 4 doze), 300 mg (sve ostale doze)
- ≥ 2 godine: 300 mg.

Liječnik može Vama ili Vašem djetetu prilagoditi dozu ili vrijeme davanja lijeka ako se infuzija ne podnosi, ako se pojavi alergijska reakcija ili možda postoji porast tlaka u mozgu.

Lijek se polagano pumpa kroz usađeno pomagalo. Kada je lijek primijenjen, daje se kraća infuzija otopine kojom se Brineura ispire iz opreme za infuziju, tako da cjelokupna doza dospije do mozga. Davanje lijeka i otopine trajat će oko 2 - 4 sata i 30 minuta, ovisno o Vašoj dozi ili dozi Vašega djeteta. Liječnik može smanjiti dozu ili usporiti brzinu infuzije, ovisno o tome kako reagirate tijekom terapije.

Prije svake terapije ovim lijekom, liječnik može Vama ili Vašem djetetu dati lijekove kao što su antipiretici koji snižavaju vrućicu ili antihistaminike za liječenje alergijskih reakcija, kako bi se smanjile nuspojave koje se mogu javiti tijekom ili ubrzo nakon terapije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako Vam se pojavi nešto od sljedećeg:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- konvulzije (napadaji)
- reakcije za vrijeme ili ubrzo nakon primanja lijeka, kao što su koprivnjača, svrbež ili naleti crvenila, otečene usne, jezik i/ili grlo, nedostatak zraka, promuklost, plava boja na vrhovima prstiju ruku ili oko usana, nizak tonus (napetost) mišića, nesvjestica i nemogućnost zadržavanja mokraće (inkontinencija)
- bakterijske infekcije povezane s pomagalom.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- teška alergijska reakcija (anafilaktična reakcija).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- upala mozga (meningitis) uzrokovana infekcijom povezanom s pomagalom

Ovaj lijek može prouzročiti druge nuspojave:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- vrućica
- povraćanje
- osjećaj razdražljivosti
- glavobolja
- povišena ili snižena razina proteina u tekućini mozga uočena laboratorijskim praćenjem
- poremećeni rezultati električne aktivnosti srca (EKG)
- povećan broj stanica u tekućini moždine (spinalni likvor) uočenih laboratorijskim praćenjem
- pomagalo ne funkcionira ispravno zbog začepljenosti zapažene tijekom pripreme infuzije
- propuštanje pomagala
- teškoće s iglom (igla za infuziju ispadne iz usađenog pomagala).

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- usporeni srčani otkucaji
- osip
- koprivnjača
- lom pomagala
- iritacija na mjestu umetanja pomagala
- osjećaj nervoze
- poremećaj želuca ili crijeva.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- pomagalo je pomaknuto te ne funkcionira na ispravan način kod pripreme za infuziju

Prijavljivanje nuspojava

Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Brineura

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u uspravnom položaju u zamrzivaču (od -25 °C do -15 °C). Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Prevoziti i dostavljati zamrznuto (od -85 °C do -15 °C).

Otopljeni lijek Brineura i otopina za ispiranje trebaju se odmah upotrijebiti. Ovaj lijek se smije izvući samo iz neotvorenih bočica neposredno prije uporabe. Ako se ne mogu upotrijebiti odmah, neotvorene bočice lijeka Brineura ili otopine za ispiranje trebaju se čuvati u hladnjaku (od 2 °C do 8 °C te iskoristiti u roku od 24 sata.

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni u primjeni dokazana je u trajanju do 12 sati na sobnoj temperaturi (19 °C - 25 °C). S mikrobiološkog stajališta, otvorene bočice ili lijek u štrcaljkama treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni prije uporabe odgovornost su korisnika.

Za čuvanje lijeka Brineura odgovoran je Vaš liječnik ili ljekarnik. Oni su odgovorni i za pravilno zbrinjavanje neupotrijebljenog lijeka Brineura.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Brineura sadrži

- Djelatna tvar je cerliponaza alfa. Jedna bočica lijeka Brineura sadrži 150 mg cerliponaze alfa u 5 ml otopine. Jedan ml otopine za infuziju sadrži 30 mg cerliponaze alfa.
- Drugi sastojci lijeka Brineura otopine za infuziju i otopine za ispiranje: natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev klorid, kalijev klorid, magnezijev klorid heksahidrat, kalcijev klorid dihidrat i voda za injekcije (pogledajte dio 2 „Brineura sadrži natrij i kalij“).

Kako Brineura izgleda i sadržaj pakiranja

Brineura i otopina za ispiranje otopine su za infuziju. Brineura otopina za infuziju je bistra do lagano opalescentna te bezbojna do blijedožute boje i može katkad sadržavati tanka prozirna vlakna ili neprozirne čestice. Otopina za ispiranje je bistra i bezbojna.

Veličina pakiranja: jedno pakiranje sadrži dvije bočice lijeka Brineura otopine za infuziju i jednu bočicu otopine za ispiranje, svaka sadrži 5 ml otopine.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.