

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brineura 150 mg oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg cerliponáz-alfát* tartalmaz 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

30 mg cerliponáz-alfát tartalmaz az infúzióhoz való oldat minden millilitere.

*A hatóanyagot emlős-, kórhőrcsög-petefészeksejteiben állítják elő.

Ismert hatású segédanyag:

17,4 mg nátriumot tartalmaz 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Átlátszó–enyhén opálos és színtelen–halványsárga oldat, amelyben időnként vékony, áttetsző szálak vagy átlátszatlan szemcsék lehetnek.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Brineura a 2-es típusú neuronális ceroid lipofuscinosis (CLN2) nevű betegség, más néven tripeptidil-peptidáz-1-hiány (TPP1-hiány) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Brineura-t csak képzett, intracerebro-ventricularis alkalmazásban jártas egészségügyi szakember adhatja be, egészségügyi környezetben.

Adagolás

A javasolt adag intracerebro-ventricularis infúzióban minden második héten alkalmazott 300 mg cerliponáz-alfa.

Alacsonyabb adag javasolt 2 évesnél fiatalabb betegeknek, lásd a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó részt.

Javasolt a betegek antihistaminnal és esetleg antipyreticummal történő premedicációja, 30-60 perccel az infúzió kezdete előtt.

A hosszú távú kezelés folytatását rendszeres klinikai kiértékeléstől kell függővé tenni, amely során azt kell vizsgálni, hogy az előnyök az egyes betegeknek meghaladják-e a lehetséges kockázatokat.

A dózis beállítása

Meg kell fontolni a dózis módosítását azoknál a betegeknek, akik esetleg nem tolerálják az infúziót. A dózis 50%-kal csökkenthető, és/vagy az infúzió sebessége csökkenthető.

Ha az infúziót túlérzékenységi reakció miatt megszakítják, akkor körülbelül feleakkora sebességgel kell újra elindítani, mint amit kezdetben, a túlérzékenységi reakció jelentkezésekor alkalmaztak.

Az infúziót meg kell szakítani és/vagy le kell lassítani az olyan betegeknek, akiknél a kezelést végző orvos megítélése szerint az infúzió közben fokozódhatott az intracranialis nyomás, amire például a következő tünetek utalnak: fejfájás, hányinger, hányás, csökkent tudatállapot. Ezek az óvintézkedések különösen 3 évesnél fiatalabb betegeknek fontosak.

Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatokban 1–9 éves gyermekeknek indítottak Brineura-val végzett kezelést. Egy évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok (lásd 5.1 pont). A 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetén javasolt adagolást az agytömeg alapján állapították meg. A kezelésnek az orvos által az adott betegnek felmért előnyökön és kockázatokon kell alapulnia. Fontos, hogy a betegek kezelése minél hamarabb elkezdődjön.

A betegek számára kiválasztott dózis a kezelés időpontjában érvényes életkoron alapul, és a dózist ennek megfelelően kell módosítani (lásd az 1. táblázatot).

1. táblázat. A Brineura dózisa és térfogata

Korcsoport	A minden második héten beadott teljes dózis (mg)	A Brineura-oldat térfogata (ml)
a születéstől <6 hónapos életkorig	100	3,3
6 hónapos életkortól <1 éves életkorig	150	5
1 éves életkortól <2 éves életkorig	200 (első 4 dózis) 300 (további dózisok)	6,7 (első 4 dózis) 10 (további dózisok)
2 éves és idősebb életkorban	300	10

Az alkalmazás módja

Intracerebro-ventricularis alkalmazás.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

Az előkészítés és a beadás során szigorúan aseptikus technikát kell alkalmazni.

A Brineura és a beöblítő oldat kizárólag intracerebro-ventricularis úton adható be. A Brineura és a beöblítő oldat minden injekciós üvege kizárólag egyszer használatos.

A Brineura a cerebrospinalis folyadékba infúzióval, műtétileg beültetett rezervoáron és katéteren (intracerebro-ventricularis eszközön) keresztül kerül beadásra. Az intracerebro-ventricularis eszközt az első infúzió előtt kell beültetni. A beültetett intracerebro-ventricularis eszköznek alkalmasnak kell lennie az agykamrák elérésére terápiás gyógyszerbeadás céljából.

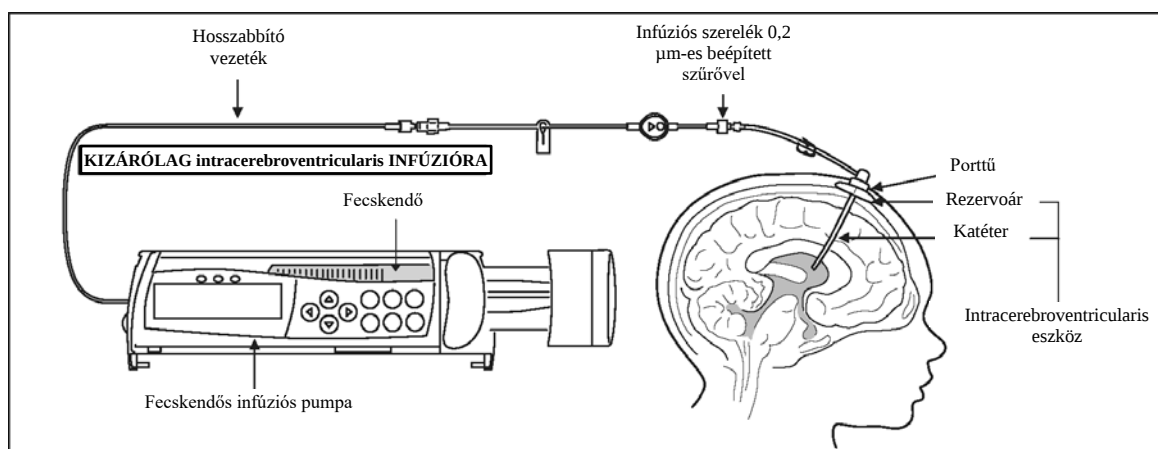
A Brineura infúziót követően kiszámított mennyiségű beöblítő oldattal át kell öblíteni az infúziós szerelék, beleértve az intracerebro-ventricularis eszközt is, hogy a készítmény teljes mértékben beadásra kerüljön, és hogy az intracerebro-ventricularis eszköz átjárható maradjon (lásd 6.6 pont). A Brineura-t és a beöblítő oldatot tartalmazó injekciós üvegeket beadás előtt ki kell olvasztani. A készítmény és a beöblítő oldat infúziós sebessége 2,5 ml/óra. A beadott dózistól és mennyiségtől

függően a teljes infúziós idő, beleértve a készítmény és a kötelező beöblítő oldat beadását is, körülbelül 2-4,5 óra.

A Brineura intracerebro-ventricularis infúziója

A Brineura-t a beöblítő oldat **előtt** kell beadni.

1. Rögzítsen az infúziós szerelékre „Kizárólag intracerebro-ventricularis infúzióra” feliratú címkét.
2. Csatlakoztassa a Brineura-t tartalmazó fecskendőt a hosszabbító vezetékre, ha használ illet, ellenkező esetben pedig csatlakoztassa a fecskendőt az infúziós szerelékre. Az infúziós szereléknek 0,2 µm-es, beépített szűrővel kell rendelkeznie. Lásd az 1. ábrát.
3. Töltse fel az infúziós szereléket Brineura-val.
4. Vizsgálja meg a fejbőrt, hogy nem szivárog-e vagy nem hibásodott-e meg az intracerebro-ventricularis eszköz. Ne adja be a Brineura-t, ha az intracerebro-ventricularis eszköz akut szivárgására, meghibásodására vagy az eszközzel összefüggő fertőzésre utaló panaszok és tünetek észlelhetők (lásd 4.3 és 4.4 pont).
5. Az intézeti protokollnak megfelelő aseptikus technikával készítse elő a fejbőrt az intracerebro-ventricularis infúzióhoz.
6. Szúrja a porttűt az intracerebro-ventricularis eszközbe.
7. Csatlakoztasson külön üres, steril (legfeljebb 3 ml-es) fecskendőt a porttűre. Szívjon vissza 0,5-1 ml liquort, hogy ellenőrizze az intracerebro-ventricularis eszköz átjárhatóságát.
 - **Ne fecskendezzen vissza liquort az intracerebro-ventricularis eszközbe.** A liquormintákat rutinszerűen el kell küldeni fertőzésmonitorozásra (lásd 4.4 pont).
8. Csatlakoztassa az infúziós szereléket a porttűre (lásd az 1. ábrát).
 - Az intézeti protokoll szerint rögzítse a szerelék összetevőit.
9. Tegye a Brineura-t tartalmazó fecskendőt az infúziós pumpába, és állítsa be az infúziós pumpát 2,5 ml/órás infúziós sebességre.
 - Úgy állítsa be az infúziós pumpán a nyomás-, a sebesség- és a térfogat-határértékeket, hogy a készülék a legérzékenyebben reagáljon hangriasztással. A részleteket lásd a fecskendős infúziós pumpa kezelői kézikönyvében.
 - **Tilos az oldatot bolusként vagy manuálisan beadni.**
10. A Brineura infúzióját 2,5 ml/órás sebességgel kell elindítani.
11. Az infúzió közben időről időre ellenőrizze az infúziós rendszert, hogy nem észlelhetők-e szivárgás, illetve sikertelen beadás jelei.
12. Az infúzió végeztével győződjön meg arról, hogy a fecskendős infúziós pumpában lévő „Brineura” fecskendő üres. Szerelje ki az üres fecskendőt, vegye ki az infúziós pumpából, és válassza le a szerelékről. A helyi előírásoknak megfelelően dobja el az üres fecskendőt.



1. ábra. Az infúziós rendszer összeállítása

A beöblítő oldat intracerebro-ventricularis infúziója

A mellékelt beöblítő oldatot a Brineura infúzió befejezése **után** kell beadni.

1. Csatlakoztassa a kiszámított mennyiségű beöblítő oldatot tartalmazó fecskendőt az infúziós szerelékre (lásd 6.6 pont).
2. Tegye a beöblítő oldatot tartalmazó fecskendőt a fecskendős infúziós pumpába, és állítsa be az infúziós pumpát 2,5 ml/órás infúziós sebességre.
 - Úgy állítsa be az infúziós pumpán a nyomás-, a sebesség- és a térfogat-határértékeket, hogy a készülék a legérzékenyebben reagáljon hangriasztással. A részleteket lásd a fecskendős infúziós pumpa kezelői kézikönyvében.
 - **Tilos az oldatot bolusként vagy manuálisan beadni.**
3. A beöblítő oldat infúzióját 2,5 ml/órás sebességgel kell elindítani.
4. Az infúzió közben időről időre ellenőrizze az infúziós szerelék, hogy nem észlelhetők-e szivárgás, illetve sikertelen beadás jelei.
5. Az infúzió végeztével győződjön meg arról, hogy a fecskendős infúziós pumpában lévő, „beöblítő oldat” feliratú fecskendő üres. Szerelje ki az üres fecskendőt, vegye ki az infúziós pumpából, és válassza le az infúziós szerelékről.
6. Húzza ki a porttűt. Alkalmazzon enyhe nyomást az infúziós helyen, és kösse be az intézeti protokollnak megfelelően.
7. A helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítsa az infúziós összetevőket, a tűket, a fel nem használt oldatokat, valamint az egyéb hulladékokat.

A Brineura és a beöblítő oldat beadásra való előkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni életveszélyes anafilaxiás reakció, amennyiben az ismételt adás (*re-challenge*) sikertelen (lásd 4.4 pont).

A CLN2-ben szenvedő betegnek ventriculoperitonealis shuntje van.

Tilos a Brineura beadása, amíg az intracerebro-ventricularis eszköz akut szivárgásának, eszkozmeghibasodasnak, illetve eszközzel kapcsolatos fertőzésnek a jelei észlelhetők (lásd 4.2 és 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Eszközzel kapcsolatos szövődmények

A Brineura-t a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében aseptikus technikával kell beadni. Brineura-val kezelt betegeknél az intracerebro-ventricularis eszközzel kapcsolatos fertőzőeseményeket, köztük szubklinikus fertőzéseket és meningitist figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A meningitis a következő tünetekkel jelentkezhet: láz, fejfájás, tarkókörtöttség, fényérzékenység, hányinger, hányás és megváltozott tudatállapot. A liquormintákat az eszköz szubklinikus befertőzésének észlelése érdekében rutinszerűen vizsgálatra kell küldeni. A klinikai vizsgálatok során antibioticumot alkalmaztak, az intracerebro-ventricularis eszközt kicserélték, és a Brineura-val végzett kezelést folytatták.

Az egészségügyi szakembereknek minden infúzió előtt ellenőrizniük kell a fejbőr integritását, hogy meggyőződjenek arról, hogy az intracerebro-ventricularis eszközzel minden rendben van. Az eszköz szivárgására vagy meghibásodására utaló gyakori tünetek: duzzanat, a fejbőr erythemája,

foliadék-extravasatio, illetve a fejbőr kidudorodása az intracerebro-ventricularis eszköz körül vagy felette. Ezek a tünetek azonban az intracerebro-ventricularis eszközzel kapcsolatos fertőzőesemények kapcsán is jelentkezhetnek.

A Brineura infúzió elkezdése előtt meg kell tekinteni az infúziós helyet, és ellenőrizni kell az eszköz átjárhatóságát, hogy észleljék az intracerebro-ventricularis eszköz esetleges szivárgását, illetve meghibásodását (lásd 4.2 és 4.3 pont). Mivel az intracerebro-ventricularis eszközzel kapcsolatos fertőzések okozta panaszok és tünetek nem mindig nyilvánvalóak, a szubklinikus befertőzések észlelése érdekében rutinszerűen liquormintákat kell vizsgálatra küldeni. Az eszköz integritásáról való meggyőződés érdekében szükség lehet idegsebészettel folytatott konzultációra. Az eszköz meghibásodása esetén a Brineura-val végzett kezelést meg kell szakítani, és a későbbi infúziók előtt szükség lehet az eszköz kicserélésére.

Az intracerebro-ventricularis eszköz rezervoár anyaga a hosszú távú használat nyomán roncsolódik, ahogy azt tesztkamrás vizsgálatok előzetes eredményei kimutatták, és ahogy a nagyjából 4 éves használattal járó klinikai vizsgálatok során megfigyelték. Két klinikai eset során az infúzió beadásakor az intracerebro-ventricularis eszközök nem mutatták meghibásodás jeleit, az eszközök eltávolítása után azok anyagának roncsolódása egyértelműen látszott, a roncsolódás mértéke pedig összhangban volt a tesztkamrás vizsgálatok intracerebro-ventricularis eszközökkel kapcsolatos eredményeivel. Az eszközöket kicserélték, és a betegek Brineura-val való kezelése tovább folytatódott. A Brineura rendszeres beadása esetén az eszközt a kezelés megkezdését követően 4 éven belül ajánlott cserélni, de mindig gondoskodni kell arról, hogy az intracerebro-ventricularis eszközt az adott orvostechikai eszköz gyártójának utasításai szerint használják.

Az intracerebro-ventricularis eszközzel kapcsolatos szövődmények esetén további utasításokért olvassa el a gyártótól kapott dokumentumokat.

Óvatosan kell eljárni az intracerebro-ventricularis gyógyszerbeadásból származó szövődményekre hajlamos betegeknél, beleértve az obstructiv hydrocephalusszal bíró betegeket is.

Klinikai és laboratóriumi monitorozás

Az élettani paramétereket egészségügyi ellátási körülmények között kell monitorozni az infúzió elkezdése előtt, időről időre az infúzió közben, valamint az infúzió után. Az infúzió befejezése után a beteg állapotát klinikailag értékelni kell, és klinikailag javallott esetben, különösen 3 évesnél fiatalabb betegeknél, hosszabb ideig tartó megfigyelésre lehet szükség.

Azoknál a betegeknél, akiknek anamnézisében bradycardia, vezetési zavar vagy strukturális szívbetegség szerepel, elektrokardiográfiás (EKG) monitorozást kell végezni az infúzió közben, mivel egyes CLN2-ben szenvedő betegeknél vezetési zavar vagy szívbetegség alakulhat ki. A cardialisan egészséges betegeknél 6 havonta rendszeres, 12 elvezetési EKG-vizsgálatot kell végezni.

A liquormintákat az eszköz szubklinikus befertőzésének észlelése érdekében rutinszerűen vizsgálatra kell küldeni (lásd 4.2 pont).

Anaphylaxiás reakció

A Brineura alkalmazásával kapcsolatban anaphylaxiás reakciókról számoltak be. A Brineura alkalmazásakor elővigyázatosságból azonnal elérhetőnek kell lennie megfelelő orvosi ellátásnak. Anaphylaxiás reakciók jelentkezése esetén az infúzió alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és meg kell kezdeni a megfelelő orvosi ellátást. Az infúzió beadása után a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani. Anaphylaxia jelentkezése után óvatosan kell eljárni az ismételt alkalmazáskor.

Nátrium- és káliumtartalom

Ez a gyógyszer 17,4 mg nátriumot tartalmaz Brineura-oldatos, illetve beöblítő oldatos injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,87%-ának felnőtteknél.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

Gyermekek és serdülők

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az olyan betegekről, akiknél a kezelés elkezdésekor a betegség már előrehaladott állapotú volt, és 1 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az újszülötteknél csökkent lehet a vér-agy-gát integritása. A 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetén a perifériás gyógyszer-expozíció nem járt együtt a biztonságossági profil nyilvánvaló változásával (lásd 4.8, 5.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A cerliponáz-alfa rekombináns humán fehérje, amelynek szisztémás expozíciója az intracerebro-ventricularis alkalmazás miatt korlátozott, és ezért a cerliponáz-alfa és a citokróim P450 enzimek által metabolizált gyógyszerek közötti interakciók nem valószínűek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A cerliponáz-alfa terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. A cerliponáz-alfával nem végeztek reprodukciós állatkísérleteket. Nem ismert, hogy a cerliponáz-alfa okozhat-e magzatkárosodást, ha terhes nőnél alkalmazzák, illetve hogy befolyásolhatja-e a reprodukciós kapacitást. Terhes nőnél a Brineura csak nyilvánvalóan szükséges esetben alkalmazható.

Szoptatás

A cerliponáz-alfa metabolitjainak humán anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Brineura alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nem végeztek termékenységi vizsgálatokat a cerliponáz-alfával állatokban, illetve embereknél.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A cerliponáz-alfa gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre kifejtett hatásaival kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ebben a részben ismertetett mellékhatásokat a forgalomba hozatal utáni tapasztalatok alapján értékelték, valamint 38 olyan, CLN2-ben szenvedő betegnél, aki legalább egy dózis Brineura-t kapott a legfeljebb 309 hétig tartó klinikai vizsgálatok valamelyikében. A Brineura klinikai vizsgálataiban leggyakrabban (>20%-ban) megfigyelt mellékhatások között láz, convulsiók, alacsony fehérjeszint a liquorban, EKG-rendellenességek, hányás, az infúziós tű kimozdulása, az eszközzel összefüggő

fertőzések, valamint túlérzékenység szerepeltek. Mellékhatás miatt egy betegnél sem kellett abbahagyni a kezelést.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A megfigyelt mellékhatások az alábbiakban szervrendszer és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra, a MedDRA következő, egyezményes gyakoriságait alkalmazva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat. A Brineura mellett megfigyelt mellékhatások gyakorisága

MedDRA szervrendszer	MedDRA preferált kifejezés	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Eszközzel kapcsolatos fertőzés ^a Meningitis	Nagyon gyakori Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység Anaphylaxiás reakció	Nagyon gyakori Gyakori
Pszichiátriai kórképek	Ingerlékenység	Nagyon gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Convulsiós események ^b Fejfájás Pleocytosis a liquorban	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Bradycardia	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás Gastrointestinalis rendellenesség	Nagyon gyakori Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkíütés Urticaria	Gyakori Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz ^c Idegesség érzése Orvosi segédeszköz okozta helyi irritatio	Nagyon gyakori Gyakori Gyakori
A laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett fehérjesszint a liquorban EKG-rendellenességek Csökkent fehérjesszint a liquorban	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori
A készítménnyel kapcsolatos problémák	Eszközprobléma: Eszközszivárgás Tűprobléma ^d Az eszköz funkciózavara Eszköz elzáródás ^e Az eszköz törése Eszköz elmozdulás ^f	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori Gyakori Nem ismert

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*

^b Atoniás görcsroham, clonusos convulsio, a vázizmok átmeneti tónusvesztése (*drop attack*), epilepsia, generalizált tonusos-clonusos görcsroham, myoclonusos epilepsia, parciális görcsroham, *petit mal* epilepsia, görcsroham, *cluster* görcsroham (rohamsorozat) és status epilepticus

^c A láz magában foglalja a „láz” és a „hőemelkedés” preferált kifejezést is

^d Az infúziós tű kimozdulása

^e A katéter elzáródása

^f Eszköz elmozdulás nem következett be a klinikai vizsgálatokban

Kiválasztott nemkívánatos reakciók leírása

Convulsiók

A convulsio a CLN2 gyakori megjelenési formája, és convulsiók jelentkezésére ebben a populációban számítani lehet. A klinikai vizsgálatok során a cerliponáz-alfával kezelt 38 beteg közül 31 (82%) tapasztalt olyan eseményt, amely megfelelt a convulsiókra vonatkozó standardizált MedDRA lekérdezésnek. A leggyakrabban jelentett convulsiós események között görcsroham, epilepsia és

generalizált tonusos-clonusos görcsroham szerepelt. Az összes convulsiós esetből összesen 4%-ot tartottak összefüggésben állónak a cerliponáz-alfával, és ezek enyhék–súlyosak voltak, 1-es és 4-es közötti CTCAE-fokozattal. A convulsiók standard anticonvulsiv kezelésre elmúltak, és nem eredményezték a Brineura-val végzett kezelés leállítását.

Túlérzékenység

Túlérzékenységi reakciókról a Brineura-val kezelt 38 beteg közül 19-nél (50%) számoltak be. Súlyos (3-as CTCAE-fokozatú) túlérzékenységi reakciók 6 betegnél jelentkeztek, és egyik betegnél sem hagyták abba a kezelést. A 3 év alatti 8 beteg esetén 5-nél (63%), míg a ≥ 3 éves korcsoporthoz tartozó 30 beteg közül 14-nél (47%) számoltak be túlérzékenységi reakcióról. A leggyakoribb megjelenési formák között láz és hányás, pleocytosis, illetve ingerlékenység szerepelt, amelyek inkonzisztensek a klasszikus immunmediált túlérzékenységgel. Ezeket a mellékhatásokat a Brineura infúziója közben, illetve az infúzió befejezését követő 24 órán belül figyelték meg, és a mellékhatások nem akadályozták a kezelést. A tünetek idővel, illetve antipyreticum, antihistamin és/vagy glucocorticosteroid adása után megszűntek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem áll rendelkezésre információ.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: a tápcsatorna és az anyagcsere egyéb gyógyszerei, enzimek, ATC-kód: A16AB17.

Hatásmechanizmus

A cerliponáz-alfa a humán tripeptidil-peptidáz-1 rekombináns formája (rhTPP1). A cerliponáz-alfa proteolyticus inaktív proenzim (zimogén), amely a lysosomában aktiválódik. A cerliponáz-alfa a kationfüggetlen mannóz-6-foszfát-receptorral (CI-MPR, más néven M6P/IGF2-receptor) kerül felvételre a célsejtekbe, és elszállításra a lysosomákba. A cerliponáz-alfa glikozilációs profilja konzisztens cellularis felvételt és lysosomába kerülést eredményez az aktiválódás érdekében.

Az aktivált proteolyticus enzim (rhTPP1) tripeptideket vág le a célfehérje N-terminálisáról, és nincs ismert szubsztrátspecifitása. A TPP1 elégtelen szintje CLN2-t okoz, ami neurodegenerációt, neurológiai funkcióvesztést és gyermekkori halált eredményez.

Immunogenitás

Gyógyszer elleni antitesteket (ADA-kat) nagyon gyakran észleltek mind a szérumban, mind a liquorban. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy az ADA-k hatással lennének a farmakokinetikára, a hatásosságra vagy a biztonságosságra. A rendelkezésre álló adatok azonban korlátozottak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Brineura biztonságosságát és hatásosságát három, összesen 38, a kiinduláskor 1 és 9 éves kor közötti, CLN2-ben szenvedő beteg bevonásával végzett, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban vizsgálták, és az eredményeket egy természetes kórlefolyási adatbázis kezeletlen CLN2-ben szenvedő betegeinek adataival (természetes kórlefolyású kontrollcsoport) hasonlították össze. Ezekben a vizsgálatokban egy betegség-specifikus klinikai értékelőskála (lásd a 3. táblázatot) motoros és nyelvi doménjének összesített pontszámát használták a betegség progressziójának értékelésére (a CLN2 klinikai értékelő skála ML-pontszáma). Mindkét domén 3 (nagyjából normális) és 0 (alapvetően károsodott) közötti értéket vehet fel, és így a lehetséges legmagasabb összpontszám 6 – a pontszám csökkenései mérföldköveket jelentenek a korábban elért járás- és beszédfunkció elvesztésében.

3. táblázat. Motoros és nyelvi (ML) pontszám – CLN2 klinikai értékelőskála

Domén	Pontszám	Értékelés
Motoros	3	Nagyjából normális járás. Nincs feltűnő ataxia, nincsenek pathológiás elesések.
	2	Független járás, vagyis a beteg segítség nélkül képes 10 lépést megtenni. Nyilvánvaló instabilitás észlelhető, és a beteg időnként eleshet.
	1	A beteg a járáshoz külső segítséget igényel, vagy csak mászni tud.
	0	A beteg már nem képes járni vagy mászni.
Nyelvi	3	Látszólag normális nyelvi funkció. Érthető és nagyjából az életkornak megfelelő. Egyelőre nem tapasztalható rosszabbodás.
	2	A nyelvi funkció felismerhetően rendellenessé vált: néhány érthető szó, a beteg képes lehet rövid mondatokat alkotni gondolatok, kérések vagy szükségletek közlésére. Ez a pontszám rosszabbodást jelez egy korábbi képességi szintről (a gyermek által elért egyéni maximumhoz képest).
	1	Alig érthető. Kevés érthető szó.
	0	Nincsenek érthető szavak vagy hangok.

A 190-201-es számú pivotális vizsgálatban összesen 24 fő, a kiinduláskor 3 és 9 év közötti beteget kezeltek minden második héten 300 mg Brineura-val. Közülük 23 beteget kezeltek 48 hétig (1 beteget 1 hét után kizártak, mivel nem volt képes folytatni a vizsgálati eljárásokat). Az átlagos kiindulási ML-pontszám 3,5 pont volt (szórás [SD]: 1,20), és 1 és 6 pont között változott. Nem vizsgáltak olyan beteget, akinél a betegség már előrehaladott állapotú volt (beválasztási kritérium: a CLN2-betegség enyhe-közepesen súlyos progressziója).

A 48 héten át Brineura-t kapó 23 betegből 20-nál (87%) nem figyeltek meg visszafordíthatlan, 2 pontos romlást a kezeletlen betegpopulációban a 48 hét alatt várható 2 pontos romlással szemben ($p=0,0002$, binomiális próba, $p_0 = 0,50$ értéket feltételezve). A 23-ból összesen 15 betegnél (65%) nem csökkent összességében az ML-pontszám, a kiindulási pontszámtól függetlenül, és ebből a 15 betegből 2-nél a kezelés időtartama alatt egy ponttal nőtt a pontszám. Öt betegnél egy ponttal, 3 betegnél pedig 2 ponttal csökkent a pontszám.

Mind a 23 beteg teljesítette a 190-201-es számú vizsgálatot, és beléptek a 190-202-es számú kiterjesztett vizsgálatba, amelynek keretében minden második héten 300 mg Brineura-t alkalmaztak összesen 288 héten át. Összegyűjtötték a 190-201-es és a 190-202-es számú vizsgálat hatásossági eredményeit, majd összehasonlították egy természetes kórlefolyású kontrollcsoport eredményeivel, amelyben olyan betegek szerepeltek, aki teljesítették a 190-201-es és 190-202-es számú vizsgálat beválasztási kritériumait. A Brineura-val kezelt betegek ($N=23$) esetében a visszafordíthatlan, 2 pontos

csökkenés vagy a 0-s ML-pontszám eléréséig eltelt idő mediánja 272 hét volt, szemben a természetes kórlefolyású kontrollcsoportnál megfigyelt (N=42) 49 héttel (kockázati arány: 0,14; 95%-os CI: 0,06–0,33; $p < 0,0001$). A Brineura-val kezelt betegeknél nem érték el a járás és a kommunikáció képességének teljes elvesztését jelentő 0-s ML-pontszám elérésének medián idejét, szemben a természetes kórlefolyású kontrollcsoport 109 hetével (kockázati arány: 0,01; 95%-os CI: 0,00–0,08; $p < 0,0001$).

A feltáró túlélési elemzés arra az eredményre jutott, hogy a halál bekövetkeztekor a becsült medián életkor a természetes kórlefolyású kontrollcsoport esetében 10,4 év volt; 95%-os CI: 9,5–12,5 év. A Brineura-val kezelt betegeknél a vizsgálat során nem fordult elő haláleset, a medián (min., max.) életkor az utolsó értékeléskor 10,3 (7,8; 13,1) év volt (N=23).

A minden második héten 300 mg Brineura-val kezelt betegeknél a csökkenés átlagos sebessége 48 hetente 0,38 pont volt. A természetes kórlefolyás mellett becsült 2,13 pont/48 hét csökkenési sebességgel összevetve a vizsgálati eredmények statisztikailag szignifikánsak ($p < 0,0001$) (lásd a 4. táblázatot). A megfigyelt kezelési hatást klinikailag jelentősnek tartották a kezeletlen CLN2 természetes kórlefolyásának fényében.

4. táblázat. 0–6 pontos motoros–nyelvi CLN2 klinikai értékelőskála: a csökkenés sebessége 48 hét alatt (a beválasztás szerinti [ITT] populációban)

Csökkenési sebesség (pont/48 hét) ^a	A 190-201-es/190-202-es vizsgálat résztvevői Összesen (n=23)	Természetes kórlefolyású kontrollcsoport (n=42)	p-érték ^b
Átlag (szórás)	0,38 (0,499) ^c	2,13 (0,952) ^c	<0,0001
Medián	0,30	2,08	
Min., max.	0,00; 2,18	0,45; 4,27	
95%-os CI-határértékek	0,16; 0,59	1,84; 2,43	

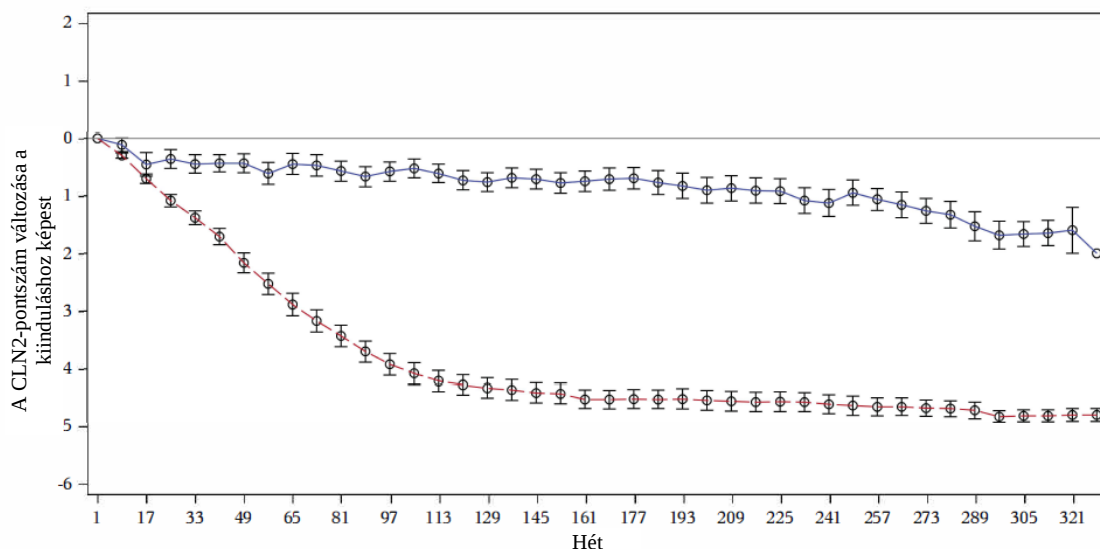
^a A csökkenési sebesség a betegnél 48 hetente: (kiindulási CLN2-pontszám – utolsó CLN2-pontszám) / (eltelt idő 48 hetes mértékegységben)

^b A p-érték egymintás T-próbán alapul, amely a csökkenési sebességet a 2 pontos értékkel veti össze

^c A pozitív értékek klinikai rosszabbodást jeleznek; a negatív értékek klinikai javulást jeleznek

A Brineura-val kezelt betegeknél a kiindulási értékhez képest becsült átlagos változás a természetes kórlefolyású kontrollcsoporttal összehasonlítva (N=42 beteg) a betegség progressziójának mérséklődését és a kezelési hatás tartósságát mutatta az utolsó értékelésig (321. hét) (lásd a 2. ábrát).

2. ábra. Átlagos változás a kiinduláshoz képest a 0–6 pontos motoros–nyelvi pontszámban (a természetes kórlefolyású kontrollcsoport és a minden második héten 300 mg Brineura-val kezelt betegek összehasonlítása)



A függőleges vonalak az átlagérték standard hibáját jelképezik

Folyamatos vonal: 190-201-es és 190-202-es számú klinikai vizsgálat

Szagatott vonal: 190-901 – természetes kórlefolyású kontrollcsoport

Az MR-vizsgálattal végzett térfogatmérések lassult csökkenést mutatnak.

A 190-203-as számú vizsgálatban összesen 14, CLN2-betegségben szenvedő, a kiinduláskor 1–6 éves korú (a 14-ből 8 beteg 3 év alatti) beteget kezeltek Brineura-val legfeljebb 142,6 hétig (1 beteg visszalépett, hogy kereskedelmi forgalomban elérhető kezelésben részesüljön), és 24 hétig tartó biztonságossági utánkövetést végeztek. Az átlagos (SD) kiindulási ML-pontszám 4,6 (1,69) volt az 1 és 6 közötti tartományban.

A Brineura-val kezelt betegeket a hasonló életkor, a CLN2 motoros–nyelvi pontszám és az összevont genotípus alapján párosították a természetes kórlefolyású kontrollcsoportba tartozó betegekkel. Az ML-skálán a csökkenés átlagos ($\pm$ SD) mértéke a Brineura-val kezelt betegek (N=12) esetén 48 hét alatt 0,15 (0,243) pont volt, míg a természetes kórlefolyású kontrollcsoport hasonló tagjai (N=29) esetén a 48 hét alatt 1,30 (0,857) pont volt. A csoportok között átlagosan 1,15 pont (SE: 0,174; 95%-os CI: 0,80; 1,50; $p < 0,0001$) különbség volt megfigyelhető a csökkenés mértékében.

A Brineura-val kezelt betegeknél az utolsó értékelésig (169. hét) nem érték el a visszafordíthatlan, 2 pontos csökkenés vagy a 0-s pontszám elérésének medián idejét, míg a természetes kórlefolyású kontrollcsoport összehasonlítható betegeinél ez 103 hét volt (kockázati arány: 0,091; 95%-os CI: 0,021; 0,393; $p < 0,0001$). A Brineura-val kezelt betegeknél nem érték el a 0-s ML-pontszám elérésének medián idejét, szemben a természetes kórlefolyású kontrollcsoport összehasonlítható betegeinek 163 hetével (kockázati arány: 0,00; 95%-os CI: 0,00; 0,00; $p = 0,0032$). A 12 kezelt betegből összesen 10-nél (83%) az ML-pontszám 2 pontnál kevesebbet romlott a kiindulási értékhez képest az utolsó értékelésig. Nyolc betegnél (67%) nem volt klinikai progresszió az ML-skálán, 2 beteg (17%) egyetlen pontot veszített, 2 beteg (17%) pedig 2 pontot. Egyetlen kezelt beteg sem ért el nullás ML-pontszámot, szemben a 29 főből álló természetes kórlefolyású kontrollcsoportban lévő 10 ilyen esettel (34%).

A 3 évesnél fiatalabb betegeknek az ML-skálán a csökkenés átlagos (SD) mértéke 48 hét alatt 0,04 (0,101) pont volt az illesztett, kezelt betegek (N=8) esetében, szemben a természetes kórlefolyású kontrollcsoport illesztett betegeinél (N=20) az azonos időszak alatt elért 1,09 (0,562) pontszámmal (különbség: 1,05 pont; $p < 0,0001$). A kezelt, 3 év alatti, kiinduláskor 6-os ML-pontszámmal rendelkező betegek közül 7-nek az utolsó mérési időpontban is 6-os maradt az ML-pontszáma, ami megközelítőleg a normális járást és beszédet jelenti. E 7 beteg közül 3-nál a 145. héten a CLN2-osztályozási skála, az agyi képzőanyag és a nemkívánatos események alapján a CLN2-betegség egyéb tünetei továbbra sem jelentkeztek, míg a természetes kórlefolyású kontrollcsoportból illesztett betegek mindegyikénél jelentkeztek tünetek. Ebben a populációban a Brinerua-val kezelt betegeknek később alakult ki a betegség.

Kivételes körülmények

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A cerliponáz-alfa farmakokinetikáját olyan, CLN2-ben szenvedő betegeknek értékelték, akik minden második héten egyszer 300 mg készítményt kaptak körülbelül 4,5 órás intracerebro-ventricularis infúziókban.

Az 1. napon beadott első infúziót, valamint az 5. heti és a 13. heti infúziót követően minden farmakokinetikai paraméter hasonló volt, ami azt jelzi, hogy a cerliponáz-alfa esetén nincs akkumuláció, illetve időfüggő farmakokinetika sem a liquorban, sem a plazmában, ha a készítményt minden második héten egyszer 300 mg dózisban alkalmazzák. A farmakokinetikai paramétereket liquorban 17 betegnek értékelték, és azok az alábbi 5. táblázatban kerülnek összefoglalásra. A cerliponáz-alfa plazma-farmakokinetikáját 13 betegnek értékelték, és 12 óra medián T_{max} -értéket (az infúzió kezdetétől mérve), 1,39 $\mu\text{g/ml}$ átlagos C_{max} -értéket, valamint 24,1 $\mu\text{g-óra/ml}$ átlagos AUC_{0-t} -értéket figyeltek meg. A szérumban, illetve a liquorban lévő ADA-k látszólag nem voltak hatással a plazmában, illetve a liquorban megfigyelhető farmakokinetikára.

5. táblázat. Farmakokinetikai tulajdonságok a liquorban 300 mg cerliponáz-alfa első intracerebro-ventricularis (körülbelül 4 órán át tartó) infúzióját követően

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

* T_{max} – a kb. 4 órás infúzió kezdetétől mért időben kifejezve, medián [min., max.] formában megadva; az infúzió utáni első mintavételi időpontban következett be

Eloszlás

A cerliponáz-alfa becsült eloszlási térfogata 300 mg készítmény intracerebro-ventricularis beadását követően ($V_z = 435 \text{ ml}$) meghaladja a jellemző liquortérfogatot (100 ml), ami a liquoron kívüli szövetekben történő eloszlásra utal. A C_{max} és az AUC_{0-t} érték nagy liquor-plazma aránya (körülbelül 1000, illetve 400) arra utal, hogy a beadott cerliponáz-alfa túlnyomó része a központi idegrendszeren belül marad. A cerliponáz-alfa intracerebro-ventricularis beadása várhatóan nem eredményez terápiás

koncentrációkat a szemben, mivel a liquor felől korlátozott a hozzáférés az érintett retinasejtekhez, és a vér-retina gát jelenléte is megakadályozza ezt.

Elimináció

A cerliponáz-alfa fehérje, és várhatóan peptidhidrolízis útján bomlik le. Károsodott májfunkció ennek következtében várhatóan nem befolyásolja a cerliponáz-alfa farmakokinetikáját.

A cerliponáz-alfa vesén keresztüli kiválasztódása az elimináció kisebb jelentőségű útvonala.

0 és 3 éves kor közötti gyermekek

A CLN2-ben szenvedő 1 és <2 éves kor közötti (n=2), valamint a 2 és <3 éves kor közötti (n=6) gyermekek a cerliponáz-alfát az ajánlott gyermekgyógyászati adagolási rend szerint kapták legfeljebb 144 héten keresztül. A liquorexpozíció a pivotális vizsgálat keretében biztonságosnak és hatékonynak minősített tartományon belül volt. A fiatalabb betegek plazmaexpozíciója jellemzően magasabb volt a pivotális vizsgálatban meghatározott tartománynál, azonban a nagyobb plazmaexpozíció nem járt együtt a biztonságossági profil nyilvánvaló változásaival. Egy évesnél fiatalabb betegek esetén nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A cerliponáz-alfával kapcsolatban korlátozott mennyiségű preklinikai biztonságossági adatot kaptak majmokkal végzett, egyetlen dózist alkalmazó toxicitási vizsgálatokban, valamint ismételt dózisokat alkalmazó, klasszikus késői gyermekkori 2-es típusú neuronális ceroid lipofuscinosis tacsó kutya-modelljével végzett vizsgálatokban. Ez a modell elsősorban a cerliponáz-alfa farmakodinámiás és farmakokinetikai tulajdonságainak tanulmányozására szolgált, de célja volt a vegyület toxicitásának kiértékelése is. Ezeknek a tacsókkal végzett vizsgálatoknak az eredményei azonban nem jelezhetik előre megbízhatóan a biztonságosságot humán vonatkozásban, mivel a cerliponáz-alfa infúzióit eltérő adagolásokkal alkalmazták, amelyek nagymértékben változtak még ugyanazon vizsgálaton belül is, ugyanis nehézségek adódtak a beültetett katéterrendszerrel, és jelentős túlérzékenységi reakciók jelentkeztek. Ezenkívül ezeket a vizsgálatokat nagyon kis számú állattal végezték, főleg egyszeri dózist kapó csoportokat vizsgáltak, és nem voltak megfelelő kontrollok. A nem klinikai fejlesztés tehát nem meggyőző a cerliponáz-alfa klinikai biztonságosságát illetően. Genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukciós toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Brineura oldatos infúzió és beöblítő oldat

Dibázikus nátrium-foszfát heptahidrát
Nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát
Nátrium-klorid
Kálium-klorid
Magnézium-klorid hexahidrát
Kalcium-klorid dihidrát
Injekciós víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

A kiolvasztott Brineura-t és beöblítő oldatot azonnal fel kell használni. A gyógyszert közvetlenül az alkalmazás előtt kell felszívni a felbontatlan injekciós üvegekből. Ha az azonnali felhasználás nem lehetséges, akkor a Brineura, illetve a beöblítő oldat felbontatlan injekciós üvegeit hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között) kell tárolni, és 24 órán belül fel kell használni.

A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitás szobahőmérsékleten (19 °C–25 °C-on) legfeljebb 12 óra. Mikrobiológiai szempontból a felbontott injekciós üvegeket és a fecskendőben tartott gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a használat közbeni tárolási idők és feltételek betartása a felhasználó felelőssége.

6.4 Különleges tárolási előírások

Álló helyzetben, mélyhűtőben (–25 °C és –15 °C között) tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Injekciós üvegek szállítása

Mélyhűtve (–85 °C és –15 °C között) szállítandó és forgalmazandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Brineura oldatos infúzió és beöblítő oldat

Injekciós üveg (I-es típusú üveg) fluorpolimer bevonatú dugóval (butilgumi), lepattintható kupakkal (polipropilén) és zárókupakkal (alumínium). A Brineura lepattintható kupakja zöld, a beöblítő oldat lepattintható kupakja pedig sárga.

Kiszerelés:

Minden egyes csomag két darab injekciós üveget tartalmaz, amelyek egyenként 150 mg cerliponáz-alfát tartalmaznak 5 ml infúziós oldatban, valamint egy darab injekciós üveget, amely 5 ml beöblítő oldatot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Brineura-t olyan infúziós szereléssel kell beadni, amelynek elemeiről kimutatták, hogy kémiaiilag és fizikailag kompatibilisek a Brineura és a beöblítő oldat beadásával. Az alábbiakban felsorolt, CE-jelöléssel ellátott intracerebro-ventricularis eszközöket és eldobható összetevőket, illetve az ezekkel egyenértékű eszközöket kell a Brineura beadására használni.

A Brineura olyan intracerebro-ventricularis eszközökkel kompatibilis, amelyeknél rozsdamentes acélból vagy polipropilénből készült alappal rendelkező szilikonkupak csatlakozik szilikonkatéterhez.

A Brineura PVC-ből, PVC (nem DEHP) polietilénből, poliéterszulfonból (PES), polipropilénből (PP) és PTFE-ből készült eldobható infúziós kellékekkel kompatibilis.

A Brineura és a beöblítő oldat beadásának előkészítése

Az alábbi (nem mellékelt) kellékek szükségesek a Brineura és a beöblítő oldat megfelelő beadásához (lásd 4.2 pont, 1. ábra). Minden infúziós kelléknek sterilnek kell lennie. A Brineura és a beöblítő oldat fagyasztva kerül kiszállításra, és úgy is kell tárolni (lásd 6.4 pont).

- Programozható, fecskendő infúziós pumpa megfelelő beadási tartománnyal, beadássebesség-pontossággal, valamint riasztásokkal a nem megfelelő beadás, illetve az elzáródás jelzésére. Olyan infúziós pumpát kell használni, amely beprogramozható a gyógyszer 2,5 ml/órás folyamatos sebességgel történő beadására.
- Két darab egyszer használatos, az infúziós pumpával kompatibilis fecskendő. A fecskendők javasolt térfogata 10–20 ml.
- Két darab egyszer használatos injekciós fecskendőtű (21 G, 25,4 mm)
- Egy darab egyszer használatos infúziós szerelék. Szükség esetén hosszabbító vezeték csatlakoztatható rá. Javasolt hossza 150 cm–206 cm (400 cm-nél nem lehet hosszabb), belső átmérője pedig 0,1 cm.
- Egy 0,2 µm-es sorosan csatlakoztatható szűrő is szükséges. A soros szűrő be lehet építve az infúziós készletbe. A soros szűrőt a lehető legközelebb kell helyezni a porttűhöz.
- 22 G-s vagy kisebb, 16 mm-es javasolt hosszúságú *non-coring* porttű. A porttűvel kapcsolatban lásd az intracerebro-ventricularis eszköz gyártójának ajánlását.
- Egy darab üres, steril, egyszer használatos fecskendő (a liquor visszaszívásához, az átjárhatóság ellenőrzésére)

A Brineura és a beöblítő oldat kiolvasztása

A Brineura és a beöblítő oldat kiolvasztását szobahőmérsékleten, körülbelül 60 percig kell végezni. Az injekciós üvegeket semmilyen más módon **ne** olvassza ki, és ne melegítse. **Ne** rázza fel a injekciós üvegeket. A kiolvadás közben kondenzáció következik be. Az injekciós üvegek kiolvasztását javasolt a dobozon kívül végezni.

A Brineura-t és a beöblítő oldatot teljesen ki kell olvasztani, és azonnal fel kell használni (lásd 6.3 pont).

Ne fagyassza vissza az injekciós üvegeket, és ne fagyassza le a Brineura-t, illetve beöblítő oldatot tartalmazó fecskendőket.

A Brineura-t és beöblítő oldatot tartalmazó, kiolvasztott injekciós üvegek ellenőrzése

Nézze meg az injekciós üvegeket, és győződjön meg arról, hogy teljesen kiolvadtak. A Brineura-nak átlátszónak–enyhén opálosnak és színtelennek–halványárgának kell lennie. A Brineura injekciós üvegei időnként vékony, áttetsző szálakat vagy átlátszatlan szemcséket tartalmazhatnak. Ezek a természetes megjelenő szemcsék cerliponáz-alfából állnak. A szemcséket a 0,2 µm-es soros szűrő eltávolítja, és ez nem jár észlelhető hatással a Brineura tisztaságára vagy hatáserejére nézve.

A beöblítő oldatban lehetnek szemcsék, amelyek az injekciós üveg teljes mértékű kiolvadásakor feloldódnak. A beöblítő oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie.

Ne használja fel, ha az oldatok elszíneződtek, vagy ha más idegen szemcsés anyag van az oldatokban.

A Brineura felszívása

Lásson el egy új, steril fecskendőt „Brineura” felirattal, és csatlakoztasson rá fecskendőtűt. Távolítsa el a zöld lepattintható kupakot a Brineura-t tartalmazó injekciós üvegekről. Aseptikus technikát alkalmazva szívjon fel a szükséges dózisnak (lásd 4.2 pont, 1. táblázat) megfelelő mennyiségű Brineura oldatot a „Brineura” feliratú steril fecskendőbe. Ne hígítsa a Brineura-t. A Brineura-t ne keverje semmilyen más gyógyszerrel. A tűt és az üres injekciós üvegeket a helyi előírásoknak megfelelően dobja el.

A beöblítő oldat felszívása

Határozza meg a beöblítő oldat ahhoz szükséges mennyiségét, hogy a Brineura teljes mértékben bejuttatásra kerüljön az agykamrákba. A beöblítő oldat mennyiségének kiszámításakor adja hozzá az infúziós szerelék teljes töltőtérfogatát, beleértve az intracerebro-ventricularis eszközét is.

Lásson el egy új, steril fecskendőt „beöblítő oldat” felirattal, és csatlakoztasson rá fecskendőtűt. Távolítsa el a sárga lepattintható kupakot a beöblítő oldatot tartalmazó injekciós üvegről. Asepticus technikával szívja fel a megfelelő mennyiségű beöblítő oldatot az injekciós üvegből a „beöblítő oldat” feliratú új, steril fecskendőbe. Dobja el a tűt és az injekciós üveget a benne maradt oldattal a helyi előírások szerint.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1192/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. május 30.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. március 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Biomarin Pharmaceutical Inc
Galli Drive Facility,
46 Galli Drive, Novato,
94949,
Amerikai Egyesült Államok

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Írország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt a Brineura forgalmazását az egyes tagállamokban elkezdénék, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal az oktatóanyagok tartalmáról és formájáról, beleértve a kommunikációs médiumokat, a terjesztési módokat, valamint a program minden egyéb szempontját.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes olyan tagállamban, ahol a Brineura forgalomba kerül, minden egészségügyi szakember, aki várhatóan kezelni / alkalmazni fogja a készítményt, oktatóprogramban részesüljön (vagyis megkapja az adagolásra és az alkalmazásra vonatkozó tájékoztatót), amelynek célja, hogy megelőzzék az eszközzel kapcsolatos problémákat (fertőzés/elzáródás/elmozdulás), és/vagy minimálisra csökkentsék azok fontos, azonosított kockázatát, és amely az alábbiakkal kapcsolatban szolgál információval:

- a Brineura tárolása;
- az eszközzel összefüggő szövődmények (vagyis fertőzések, az eszköz szivárgása és/vagy meghibásodása; az eszköz épségét idegsebésznek kell megerősítenie);
- a Brineura és a beöblítő oldat előkészítése;
- a Brineura intracerebro-ventricularis infúziójának és a beöblítő oldat (a Brineura infúzió befejezését követő) beadásának részletes, lépésenkénti leírása;
- a Brineura-t kapó betegek monitorozása.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Forgalomba hozatali engedélyezés utáni, beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (post-authorisation safety study, PASS): 190-504-es számú vizsgálat. A cerliponáz-alfa hosszú távú biztonságosságának kiértékelése érdekében, beleértve a komoly túlérzékenységi reakciók és az anaphylaxiás reakciók előfordulását, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy klinikai vizsgálat eredményeit, amelyek 2-es típusú neuronális ceroid lipofuscinosisban (CLN2-ben) szenvedő betegek csoportja által képezett megfelelő adatforrásból származnak.	Éves jelentéseket kell benyújtani az évenkénti újraértékelés részeként

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Brineura 150 mg oldatos infúzió
cerliponáz-alfa

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

A Brineura injekciós üvegenként 150 mg cerliponáz-alfát tartalmaz 5 ml oldatban (30 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A Brineura és a beöblítő oldat segédanyagai:
Dibázikus nátrium-foszfát heptahidrát;
Nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát;
Nátrium-klorid;
Kálium-klorid;
Magnézium-klorid hexahidrát;
Kalcium-klorid dihidrát;
Injekciós víz.

További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

150 mg / 5 ml

Két injekciós üveg egyenként 5 ml-es Brineura oldatos infúzió

Egy injekciós üveg 5 ml-es beöblítő oldattal

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kizárólag egyszeri használatra
Szobahőmérsékleten olvassza ki, és azonnal használja fel.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intracerebro-ventricularis alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

A felbontott injekciós üvegeket és a fecskendőben lévő készítményt azonnal fel kell használni. A használat közbeni tárolási idők és feltételek betartása a felhasználó felelőssége.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Álló helyzetben, mélyhűtőben (–25 °C és –15 °C között) tárolandó.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Mélyhűtve (–85 °C és –15 °C között) szállítandó és forgalmazandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1192/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG (Brineura oldatos infúzió)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Brineura 150 mg oldatos infúzió
cerliponáz-alfa
Intracerebro-ventricularis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

150 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Felhasználás előtt ki kell olvasztani.
A Brineura-t a beöblítő oldat előtt kell beadni.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG (beöblítő oldat)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Beöblítő oldat Brineura-hoz
Intracerebro-ventricularis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Felhasználás előtt ki kell olvasztani.
A beöblítő oldatot a Brineura után kell beadni.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Brineura 150 mg oldatos infúzió cerliponáz-alfa

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt Önnél vagy gyermekénél elkezdik alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Brineura, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Brineura Önnél vagy gyermekénél való alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Brineura-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Brineura-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. . Milyen típusú gyógyszer a Brineura, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Brineura hatóanyaga a cerliponáz-alfa, amely az enzimpótló terápiák néven ismert gyógyszerek csoportjába tartozik. 2-es típusú neuronális ceroid lipofuszinózisban (CLN2-ben), más néven tripeptidil-peptidáz-1-hiányban (TPP1-hiányban) szenvedő betegek kezelésére szolgál.

A CLN2-ben szenvedő emberek nem rendelkeznek az úgynevezett TPP1-enzimmal, vagy az túl kis mennyiségben van jelen a szervezetükben, és ez úgynevezett lizoszomálisan tárolt anyagok felhalmozódásához vezet. A CLN2-ben szenvedő embereknél ezek az anyagok a szervezet bizonyos részeiben, főként az agyban halmozódnak fel.

Hogyan hat a Brineura?

Ez a gyógyszer a hiányzó TPP1-enzimet pótolja, és így minimálisra csökkenti a lizoszomálisan tárolt anyagok felhalmozódását. A gyógyszer lassítja a betegség előrehaladását.

2. . Tudnivalók a Brineura Önnél vagy gyermekénél való alkalmazása előtt

Nem kaphat Brineura-t

- Ha Ön, illetve gyermeke életveszélyes allergiás reakciót mutatott a cerliponáz-alfára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére, és a reakciók újra jelentkeznek, amikor ismét cerliponáz-alfát adnak be.
- Ha Önnek, illetve gyermekének beültettek egy eszközt a fölös folyadék elvezetésére az agyból.
- Ha Önnél, illetve gyermekénél az eszköz befertőződésének vagy az eszköz működésével kapcsolatos problémának a jelei állnak fenn. Kezelőorvosa a kezelés folytatása mellett dönthet, miután az eszköz befertőződését, illetve a problémákat megoldották.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Brineura Önnél, illetve gyermekénél történő alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Önnél, illetve gyermekénél problémák, köztük fertőzés és eszközmeghibásodás jelentkezhetnek a Brineura-val végzett kezelés során használt beültetett eszközzel (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”). A fertőzés jele lehet, ha láz, fejfájás, tarkókööttség, fényérzékenység, hányinger, hányás vagy megváltozott tudatállapot észlelhető gyermekénél. Az eszközzel kapcsolatos problémákat jelez, ha duzzanat jelentkezik, a fejbőr kivörösödik, az eszközből folyadék szivárog vagy a fejbőr kidudorodik. Előfordulhat, hogy a kezelést megszakítják, ha az eszközt ki kell cserélni, illetve amíg a fertőzés el nem múlik. Négy évnyi használat során lehetséges, hogy az eszközt ki kell cserélni, ennek szükségességét kezelőorvosa fogja elbírálni. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az eszközzel kapcsolatban.
- A készítmény alkalmazása életveszélyes allergiás reakciókkal (anaphylaxiás reakcióval) járhat. Kezelőorvosa figyelni fogja Önnél, illetve gyermekénél az életveszélyes allergiás reakciók okozta tüneteket, például a csalánkiütést, a viszketést vagy kipirulást, a duzzadt ajkak, nyelvet és/vagy torkot, a hidegrázást, a felgyorsult szívverést, a légszomjat, a rekedtséget, az ujjbegyek vagy az ajkak elkékülését, a csökkent izomtónust, az ájulást, a hasmenést, illetve az inkontinenciát. Ezen tünetek bármelyikének jelentkezése esetén azonnal kérjen orvosi segítséget!
- Kezelőorvosa a kezelés előtt és közben ellenőrizni fogja az Ön, illetve gyermeke szívverésszámát, vérnyomását, légzésszámát és testhőmérsékletét. A kezelőorvos szükség esetén további megfigyelés mellett dönthet.
- Kezelőorvosa 6 havonta ellenőrizni fogja, hogy nem észlelhető-e a szív kóros elektromos tevékenysége (EKG). Ha az Ön, illetve gyermeke kórtörténetében szívproblémák szerepelnek, akkor kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember minden egyes infúzió közben figyelni fogja a szívtevékenységet.
- Kezelőorvosa agyfolyadékmintákat küldhet el fertőzés jeleinek vizsgálatára.
- Ezt a készítményt nem alkalmazták olyan betegeknél, akiknél a kezelés elkezdésekor előrehaladott betegség állt volna fenn, illetve 1 évesnél fiatalabb gyermekeknél. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy a Brineura-val végzett kezelés megfelelő-e az Ön, illetve gyermeke számára.

Egyéb gyógyszerek és a Brineura

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát az Ön, illetve gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszerrel végzett kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség alatt csak akkor kaphatja ezt a készítményt, ha az nyilvánvalóan szükséges. Nem ismert, hogy ez a készítmény okozhat-e magzatkárosodást.

Ha Ön szoptat, nem kaphatja ezt a készítményt. Nem ismert, hogy ez a készítmény kiválasztódik-e az emberi anyatejbe.

Nem ismert, hogy ez a készítmény befolyásolja-e az emberi termékenységet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem ismert, hogy ez a készítmény hatással van-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával.

A Brineura nátriumot és káliumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 17,4 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,87%-ának felnőtteknél.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Brineura-t?

Önnél, illetve gyermekénél műtétet kell végezni ennek a készítménynek a beadására szolgáló eszköz beültetésére. Az eszköz segít abban, hogy a gyógyszer az agy adott részébe kerüljön.

Ezt a készítményt olyan orvos fogja beadni egy kórházban vagy klinikán, aki jártas a gyógyszereknek az agykamrákban lévő folyadékba juttatott infúzió útján történő (intracerebro-ventrikuláris) alkalmazásában.

Ezt a készítményt nem alkalmazták olyan betegeknél, akik (a klinikai vizsgálat kezdetén) 1 évesnél fiatalabbak vagy 9 évesnél idősebbek voltak.

Ennek a készítménynek az ajánlott adagja az Ön, illetve gyermeke életkorán alapul, és az adagot minden második héten egyszer, az alábbiak szerint fogják beadni:

- a születéstől <6 hónapos életkorig: 100 mg
- 6 hónapos életkortól <1 éves életkorig: 150 mg
- 1 éves életkortól <2 éves életkorig: 200 mg (első 4 adag), 300 mg (további adagok)
- ≥ 2 éves életkorban: 300 mg

Ha az infúzió nem tolerálható, ha allergiás reakció jelentkezik, vagy ha a koponyaúri nyomás növekedhetett, akkor a kezelőorvosa módosíthatja az Ön vagy a gyermeke adagját, illetve a gyógyszer beadási idejét.

A gyógyszer lassan, infúziós pumpával kerül beadásra, a beültetett eszközön keresztül. A gyógyszer beadása után egy rövidebb infúziót is kap, hogy azzal beöblítsék a Brineura-t az infúziós szerelékből, és így a teljes adag az agyba kerüljön. Az Ön, illetve gyermeke adagjától függően a gyógyszer és az oldat körülbelül 2 óra és 4 óra 30 perc közötti időtartam alatt kerül beadásra. A kezelés során mutatott válasz alapján a kezelőorvos csökkentheti az adagot, illetve az infúzió sebességét.

Kezelőorvosa az ezzel a készítménnyel végzett egyes kezelések előtt gyógyszereket adhat Önnek, illetve gyermekének a kezelés alatt, illetve röviddel az után esetleg jelentkező mellékhatások mérséklésére, például lázcsillapítót a láz csökkentésére vagy antihisztamint az allergiás reakciók kezelésére.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbiak valamelyikét tapasztalja:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- görcsrohamok;
- a gyógyszer beadása közben vagy röviddel az után jelentkező reakciók, például csalánkiütés, viszketés vagy kipirulás, ajak-, nyelv- és/vagy torokduzzadás, légszomj, rekedtség, az ujjbegyek vagy az ajkak elkékülése, csökkent izomtónus, ájulás vagy inkontinencia.
- eszközzel kapcsolatos bakteriális fertőzések

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- súlyos allergiás reakció (anaphylaxiás reakció).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):gyulladás az agyban (meningitis) az eszközzel kapcsolatos fertőzés következtében.

Ez a gyógyszer egyéb mellékhatásokat is okozhat:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- láz;
- hányás;
- ingerlékenység;
- fejfájás;
- emelkedett vagy csökkent fehérjesszint az agyfolyadékban, a laboratóriumi ellenőrzés során észlelve;
- a szív rendellenes elektromos tevékenysége (rendellenes EKG);
- emelkedett sejtszám a gerincvelői folyadékban, a laboratóriumi ellenőrzés során észlelve;
- az eszköz nem működik megfelelően az infúzió előkészítése során észlelt elzáródás miatt;
- az eszköz szivárgása;
- túvel kapcsolatos probléma (az infúziós tű kiesik a beültetett eszközből).

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- lassabb szívverés; kiütés;
- csalánkiütés;
- az eszköz törése;
- az eszköz behelyezési helyén fellépő idegesség érzése;
- a gyomor vagy a belek rendellenessége.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- az eszköz elmozdult, és nem működik megfelelően az infúzió előkészítése során.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Brineura-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegeken és a dobozon a feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Álló helyzetben, mélyhűtőben (–25 °C és –15 °C között) tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Mélyhűtve (–85 °C és –15 °C között) szállítandó és forgalmazandó.

A kiolvasztott Brineura-t és beöblítő oldatot azonnal fel kell használni. A készítményt közvetlenül az alkalmazás előtt kell felszívni a felbontatlan injekciós üvegekből. Ha az azonnali felhasználás nem lehetséges, akkor a Brineura, illetve a beöblítő oldat felbontatlan injekciós üvegeit hűtőszekrényben (2 °C és 8 °C között) kell tárolni, és 24 órán belül fel kell használni.

A használat közbeni kémiai és fizikai stabilitás szobahőmérsékleten (19 °C–25 °C-on) legfeljebb 12 óra. Mikrobiológiai szempontból a felbontott injekciós üvegeket és a fecskendőben lévő

készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, akkor a használat közbeni tárolási idők és feltételek betartása a felhasználó felelőssége.

A Brineura tárolásáért kezelőorvosa vagy a gyógyszerész felel. Szintén ők felelnek a fel nem használt Brineura megfelelő ártalmatlanításáért.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Brineura?

- A készítmény hatóanyaga a cerliponáz-alfa. A Brineura injekciós üvegenként 150 mg cerliponáz-alfát tartalmaz 5 ml oldatban. Az oldatos infúzió minden millilitere 30 mg cerliponáz-alfát tartalmaz.
- A Brineura oldatos infúziós és a beöblítő oldat egyéb összetevői: dibázikus nátrium-foszfát heptahidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát monohidrát, nátrium-klorid, kálium-klorid, magnézium-klorid hexahidrát, kalcium-klorid dihidrát, valamint injekciós víz (lásd 2. pont, „A Brineura nátriumot és káliumot tartalmaz”).

Milyen a Brineura külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Brineura és a beöblítő oldat oldatos infúziók. A Brineura oldatos infúzió átlátszó vagy enyhén opálos és színtelen vagy halványsárga, és időnként vékony, áttetsző szálakat vagy átlátszatlan szemcséket tartalmazhat. A beöblítő oldat átlátszó és színtelen.

Kiszerezés: Minden egyes csomag két injekciós üveg Brineura oldatos infúziót és egy injekciós üveg beöblítő oldatot tartalmaz, amelyek egyenként 5 ml oldatot tartalmaznak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.