

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Brineura 150 mg infuzinis tirpalas

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekviename Brineura flakone yra 150 mg cerliponazės alfa\* 5 ml tirpale.

Kiekviename ml infuzinio tirpalo yra 30 mg cerliponazės alfa.

\*Gaminama žinduolio kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekviename flakone yra 17,4 mg natrio 5 ml tirpale.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Infuzinis tirpalas.

Skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis, bespalvis arba blyškiai gelsvas tirpalas, kuriame gali pasitaikyti plonų persviečiamų skaidulų arba neskaidrių dalelių.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Brineura skirtas II tipo neuronų vaškinei (ceroidinei) lipofuscinozei (CLN2) gydyti – ligai, kuri kitaip dar žinoma kaip tripeptidilpeptidazės 1 (TPP1) trūkumas.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymą Brineura galima pradėti tik prižiūrint apmokytam sveikatos priežiūros specialistui, žinančiam, kaip leisti vaistinį preparatą į smegenų skilvelius sveikatos priežiūros įstaigoje.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 300 mg cerliponazės alfa, leidžiamos į smegenų skilvelius kas antrą savaitę.

Jaunesniems nei 2 metų pacientams rekomenduojamos mažesnės dozės, žr. vartojimo vaikų populiacijai skyrių.

30–60 min. iki infuzijos pradžios rekomenduojama paskirti pacientui antihistamininių vaistinių preparatų kartu su karščiavimą mažinančiais vaistiniais preparatais arba be jų.

Tęsiant ilgalaikį gydymą, reikia nuolat kliniškai įvertinti ar konkrečiam pacientui nauda viršija galimą riziką.

#### *Dozės koregavimas*

Dozės mažinimo galimybė apsvarstytina tada, kai įtariama, kad pacientas netoleruos infuzijos. Galima 50 % sumažinti dozę ir (arba) sulėtinti infuzijos greitį.

Jei infuzija nutraukiama dėl padidėjusio jautrumo reakcijos, ją vėl prijungti reikia pasirenkant maždaug perpus mažesnę greitį nei tada, kai prasidėjo reakcija.

Infuziją reikia nutraukti ir (arba) sulėtinti pacientams, kuriems gydantis gydytojas įtaria intrakranijinio spaudimo padidėjimą, atsižvelgdamas į tokius simptomus kaip galvos skausmas, pykinimas, vėmimas arba psichinės būklės pablogėjimas. Šios atsargumo priemonės ypač svarbios, jei pacientai yra jaunesni kaip 3 metų.

#### *Vaikų populiacija*

Klinikinių tyrimų metu Brineura buvo pradėti gydyti 1-9 metų vaikai. Klinikinių duomenų apie jaunesnius kaip 1 metų vaikus nėra (žr. 5.1 skyrių). Siūlomas dozavimas jaunesniems kaip 2 metų vaikams apskaičiuotas pagal smegenų masę. Gydytojas turi pasirinkti gydymą, įvertinęs naudos ir rizikos santykį atskiram pacientui. Svarbu kuo anksčiau pradėti pacientų gydymą.

Dozavimas parenkamas, atsižvelgiant į paciento amžių gydymo momentu ir atitinkamai koreguojamas (žr. 1 lentelę).

#### **1 lentelė. Brineura dozė ir tūris**

| Amžiaus grupės             | Visa kas antrą savaitę skiriama dozė (mg)        | Brineura tirpalo tūris (ml)*                    |
|----------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Nuo gimimo iki < 6 mėnesių | 100                                              | 3,3                                             |
| Nuo 6 mėnesių iki < 1 metų | 150                                              | 5                                               |
| Nuo 1 metų iki < 2 metų    | 200 (pirmosios 4 dozės)<br>300 (paskesnės dozės) | 6,7 (pirmosios 4 dozės)<br>10 (paskesnės dozės) |
| 2 metų ir vyresni          | 300                                              | 10                                              |

#### Vartojimo metodas

Leisti į smegenų skilvelius.

#### *Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą*

Ruošimo ir leidimo metu reikia griežtai laikytis aseptikos reikalavimų.

Brineura ir praplovimo tirpalas turi būti leidžiami tik į smegenų skilvelius. Kiekvienas Brineura ir praplovimo tirpalo flakonas skirti naudoti tik vieną kartą.

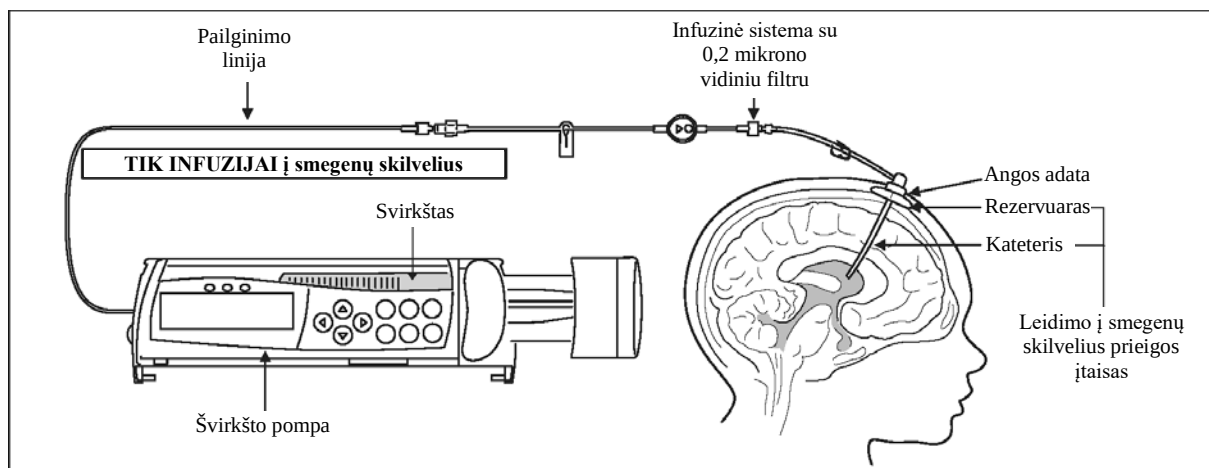
Brineura leidžiama į cerebrospinalinį skystį (CSS), atliekant infuziją per chirurginiu būdu implantuotą rezervuarą ir kateterį (leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisą). Leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisas turi būti implantuotas prieš atliekant pirmąją infuziją. Implantuotas leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisas turi būti tinkamas pasiekti smegenų skilvelius gydymo tikslu.

Atlikus Brineura infuziją, infuzinės sistemos dalims ir leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisui praplauti naudojamas apskaičiuotas praplovimo tirpalo kiekis, kad būtų suleistas visas vaistinio preparato kiekis ir būtų užtikrintas leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso praeinamumas (žr. 6.6 skyrių). Prieš naudojimą Brineura ir praplovimo tirpalo flakonus reikia atšildyti. Vaistinio preparato ir praplovimo tirpalo infuzijos greitis yra 2,5 ml per valandą. Visa infuzijos atlikimo trukmė, įskaitant vaistinio preparato ir reikiamo praplovimo tirpalo kiekio suleidimą, yra maždaug nuo 2 iki 4,5 valandų, atsižvelgiant į paskirtą dozę ir tūrį.

#### *Brineura leidimas į smegenų skilvelius*

Brineura suleiskite **prieš** praplovimo tirpalą.

1. Pažymėkite infuzinę sistemą „tik infuzijai į smegenų skilvelius“.
2. Švirkštą su Brineura prijunkite prie pailginimo vamzdelio, jei toks naudojamas, jei ne – švirkštą prijunkite prie infuzinės sistemos. Infuzinės sistemos viduje turi būti 0,2 µm filtras. Žr. 1 pav.
3. Infuzinės sistemos dalis upildykite Brineura tirpalu.
4. Apžiūrėkite galvos odą ir patikrinkite, ar nėra leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso pratekėjimo ar gedimo, taip pat galimų infekcijų. Neleiskite Brineura, jeigu yra ūminio leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso pratekėjimo ar gedimo požymių, arba su įtaisu susijusios infekcijos požymių (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
5. Paruoškite galvos odą leidimo į smegenų skilvelius infuzijai, laikydamiesi įstaigoje galiojančio priežiūros standarto aseptikos reikalavimų.
6. Angos adatą įstatykite į leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisą.
7. Prie angos adatos prijunkite atskirą tuščią sterilų švirkštą (ne didesnį kaip 3 ml). Ištraukite 0,5–1 ml CSS ir taip patikrinkite leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisą.
  - **Neleiskite CSS atgal į leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisą.** CSS mėginius paprastai reikia siųsti ištirti dėl infekcijos (žr. 4.4 skyrių).
8. Prijunkite infuzinę sistemą prie angos adatos (žr. 1 pav.).
  - Dalis pritvirtinkite, laikydamiesi įstaigoje galiojančio priežiūros standarto reikalavimų.
9. Švirkštą su Brineura įstatykite į švirkštinę pompą ir nustatykite 2,5 ml per valandą infuzijos greitį.
  - Nustatykite taip, kad pompos signalas skambėtų esant jautriausioms nuostatoms dėl spaudimo, greičio ir tūrio apribojimų. Išsamiau skaitykite švirkšto pompos gamintojo veikimo aprašyme.
  - **Neleiskite vaistinio preparato boliusu arba rankiniu būdu.**
10. Brineura infuziją pradėkite 2,5 ml per valandą greičiu.
11. Infuzinę sistemą infuzijos metu nuolat stebėkite, ar nėra pratekėjimo ar leidimo sutrikimų.
12. Pasibaigus infuzijai, patikrinkite, ar švirkštinėje pompoje esantis Brineura švirkštas yra tuščias. Atjunkite ir išimkite tuščią švirkštą iš pompos ir atjunkite vamzdelį. Tuščią švirkštą išmeskite, laikydamiesi vietinių reikalavimų.



**1 pav. Infuzinės sistemos paruošimas**

### *Praplovimo tirpalo infuzija į smegenų skilvelius*

Pateiktą praplovimo tirpalą suleiskite **po** Brineura infuzijos.

1. Prie infuzinės sistemos dalių prijunkite švirkštą su apskaičiuotu praplovimo tirpalo kiekiu (žr. 6.6 skyrių).
2. Švirkštą su praplovimo tirpalu įstatykite į švirkštinę pompą ir pompoje užprogramuokite 2,5 ml per valandą infuzijos greitį.
  - Užprogramuokite, kad pompos signalas suveiktų esant jautriausioms nuostatoms dėl spaudimo, greičio ir tūrio apribojimų. Išsamiau skaitykite švirkštinės pompos gamintojo veikimo aprašyme.
  - **Neleiskite vaistinio preparato boliusu arba rankiniu būdu.**
3. Praplovimo tirpalo infuziją pradėkite 2,5 ml per valandą greičiu.
4. Infuzinės sistemos dalis infuzijos metu nuolat stebėkite, ar nėra pratekėjimo ar leidimo sutrikimų.
5. Pasibaigus infuzijai, patikrinkite, ar švirkštinėje pompoje esantis „praplovimo tirpalo“ švirkštas yra tuščias. Atjunkite ir išimkite tuščią švirkštą iš pompos ir atjunkite infuzinę sistemą.
6. Ištraukite angos adatą. Švelniai prispauskite ir infuzijos vietą sutvarstykite, laikydamiesi įstaigoje galiojančio priežiūros standarto reikalavimų.
7. Išmeskite infuzijos detales, adatas, nepanaudotus tirpalus ir kitas atliekas, laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Brineura ir praplovimo skysčio ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, jeigu vartojimo atnaujinimas po pertraukos buvo nesėkmingas (žr. 4.4 skyrių).

CLN2 pacientai, turintys ventrikulo-peritoninę jungtį.

Brineura negalima skirti, jeigu yra ūminio leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso pratekėjimo ar gedimo požymių, arba su įtaisu susijusios infekcijos požymių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### Su įtaisu susijusios komplikacijos

Kad sumažėtų infekcijos rizika, leidžiant Brineura, reikia laikytis aseptikos reikalavimų. Brineura gydytiems pacientams pasireiškė su leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisu susijusios infekcijos, įskaitant subklinikines infekcijas ir meningitą (žr. 4.8 skyrių). Meningito simptomai gali būti šie: karščiavimas, galvos skausmas, kaklo sustingimas, jautrumas šviesai, pykinimas, vėmimas ir psichinės būklės pakitimas. CSS mėginius paprastai reikia siųsti ištirti dėl subklinikinių įtaiso infekcijų. Klinikinių tyrimų metu buvo paskirta antibiotikų, buvo pakeistas leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisas ir buvo pratęstas gydymas Brineura.

Prieš atlikdami infuziją, sveikatos priežiūros specialistai turi patikrinti galvos odos vientisumą, kad nesutriktų leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso veikimas. Bendrieji įtaiso pratekėjimo ir įtaiso gedimo požymiai apima galvos odos patinimą, paraudimą, skysčio išsiliejimą ar galvos odos išsipūtimą aplink leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisą ir virš jo. Tačiau šie požymiai gali pasireikšti ir su įtaisu susijusių infekcijų kontekste.

Prieš atliekant Brineura infuziją, reikia patikrinti infuzijos vietą ir praeinamumą, kad nebūtų leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso pratekėjimų ir (arba) gedimų (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Su įtaisu susijusių infekcijų požymiai ir simptomai gali nebūti akivaizdūs, todėl CSS mėginius paprastai reikia siųsti ištirti dėl subklinikinių įtaiso infekcijų. Tikrinant įtaiso vientisumą, gali prireikti neurochirurgo konsultacijos. Jeigu įtaisas sugestų, gydymą Brineura reikia nutraukti, prieš atliekant kitas infuzijas, gali prireikti pakeisti prieigos įtaisą.

Didelė leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso talpyklos degradacija po ilgų naudojimo laikotarpių nustatyta iš preliminarinių bandymų stende rezultatų, ir stebint klinikinių tyrimų metu, praėjus maždaug 4 naudojimo metams. Dviem klinikiniais atvejais nenustatyta leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisų gedimų požymių infuzijos metu; tačiau po pašalinimo didelė įtaisų degradacija buvo akivaizdi ir atitiko leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisų bandymų stende duomenis. Prieigos įtaisai buvo pakeisti ir pacientų gydymas Brineura buvo tęsiamas. Prieigos įtaiso keitimas turi būti atliekamas prieš sueinant 4 metams reguliaraus Brineura vartojimo, tačiau visada būtina užtikrinti, kad leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisas būtų naudojamas laikantis atitinkamo medicininio įtaiso gamintojo nuostatų.

Jeigu atsirastų su leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisu susijusių komplikacijų, skaitykite gamintojo etiketėje pateiktas instrukcijas.

Reikia būti atsargiems su tais pacientais, kurių leidimo į smegenų skilvelius vaisto vartojimo komplikacijų rizika yra didesnė, taip pat reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra obstrukcinė hidrocefalija.

#### Klinikinių ir laboratorinių tyrimų stebėseną

Sveikatos priežiūros įstaigoje reikia vertinti gyvybinius požymius, prieš pradedant infuziją, nuolat juos tikrinti infuzijos metu ir ją pabaigus. Atlikus infuziją, reikia atlikti klinikinį paciento būklės įvertinimą, gali prireikti stebėti ilgesnį laiką, jei kliniškai būtina, ypač atidžiai reikia stebėti jaunesnius nei 3 metų pacientus.

Pacientų, kurių anamnezėje yra stebėta bradikardija, laidumo sutrikimai arba struktūrinės širdies ligos, infuzijos metu turi būti stebima elektrokardiograma (EKG), nes kai kuriems CLN2 sergantiems pacientams gali išsivystyti laidumo sutrikimų arba atsirasti širdies ligų. Jei širdis sveika, kas 6 mėnesius reikia reguliariai atlikti 12 derivacijų EKG.

CSS mėginius paprastai reikia siųsti ištirti dėl subklinikinių įtaiso infekcijų (žr. 4.2 skyrių).

#### Anafilaksinės reakcijos

Buvo gauta pranešimų apie anafilaksinių reakcijų atvejus vartojant Brineura. Skiriant Brineura, kaip apsisaugojimo priemonę turi būti paruošta galimybė suteikti tinkamą medicininę pagalbą. Pasireiškus anafilaksinėms reakcijoms, infuziją reikia nedelsiant nutraukti ir pradėti atitinkamą medicininį gydymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti infuzijos metu ir po jos. Atnaujinant vaistinio preparato vartojimą po buvusios anafilaksijos, reikia būti atsargiems.

#### Natrio ir kalio kiekis

Šio vaistinio preparato sudėtyje viename Brineura ir praplovimo tirpalo flakone yra 17,4 mg natrio, tai atitinka 0,87 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## Vaikų populiacija

Duomenų apie pacientus, kurių liga gydymo pradžioje buvo pažengusios formos, nepakanka ir nėra klinikinių duomenų apie jaunesnius kaip 1 metų vaikus. Naujagimiams gali būti susilpnėjęs kraujo ir smegenų barjero vientisumas. Jaunesniems kaip 3 metų vaikams padidėjusi vaistinio preparato ekspozicija periferiniuose organuose bei audiniuose nebuvo susijusi su aiškiu saugumo duomenų pokyčiu (žr. 4.8, 5.2 skyrius).

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta. Cerliponazė alfa yra rekombinantinis žmogaus baltymas, jo sisteminė ekspozicija yra ribota, nes jis leidžiamas į smegenų skilvelius, todėl cerliponazės alfa ir vaistinių preparatų, kurių metabolizme dalyvauja fermentas citochromas P450, sąveika nėra tikėtina.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie cerliponazės alfa vartojimą nėštumo metu nėra. Reprodukcijos tyrimų su gyvūnais vartojant cerliponazę alfa neatlikta. Nežinoma, ar skiriant cerliponazę alfa nėščiosioms, vaistinis preparatas gali pakenkti vaisiui, nei apie įtaką reprodukcijai. Brineura nėščiosioms vartotinas tik tada, kai to tikrai reikia.

#### Žindymas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar cerliponazės alfa ir (ar) metabolitų išsiskiria į gydomų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Gydymo Brineura, metu žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Cerliponazės alfa poveikio gyvūnų ir žmonių vaisingumui tyrimų nebuvo atlikta.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Cerliponazės alfa poveikio gebėjimui vairuoti arba valdyti mechanizmus tyrimų nebuvo atlikta.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Šiame skyriuje aprašytos nepageidaujamos reakcijos buvo stebimos iki 309 savaičių trukusiuose klinikiniuose CLN2 liga sergančių 38 pacientų, kuriems buvo suleista ne mažiau kaip viena Brineura dozė, tyrimuose arba po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Brineura klinikinių tyrimų metu dažniausiai (> 20 %) stebimos nepageidaujamos reakcijos buvo karščiavimas, konvulsijos, CSS baltymo kiekio sumažėjimas, EKG sutrikimai, vėmimas, adatos problemos, su įtaisais susijusios infekcijos ir padidėjęs jautrumas. Nė vienam iš šių pacientų neprireikė nutraukti gydymo dėl nepageidaujamų reiškinių.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas, pateikiamas lentelėje

Toliau išvardytos stebėtos nepageidaujamos reakcijos, atsižvelgiant į organų sistemų klases ir dažnį, pagal tokį MedDRA dažnio apibūdinimą: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

## 2 lentelė. Brineura nepageidaujamų reakcijų dažnis

| MedDRA organų sistemų klasė                         | MedDRA pageidaujamas terminas                                                                                                                                                              | Dažnis                                                                               |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijos ir infestacijos                          | Su įtaisu susijusi infekcija <sup>a</sup><br>Meningitas                                                                                                                                    | Labai dažnas<br>Dažnis nežinomas                                                     |
| Imuninės sistemos sutrikimai                        | Padidėjęs jautrumas<br>Anafilaksinė reakcija                                                                                                                                               | Labai dažnas<br>Dažnas                                                               |
| Psichikos sutrikimai                                | Dirglumas                                                                                                                                                                                  | Labai dažnas                                                                         |
| Nervų sistemos sutrikimai                           | Traukuliai <sup>b</sup><br>Galvos skausmas<br>CSS pleocitozė                                                                                                                               | Labai dažnas<br>Labai dažnas<br>Labai dažnas                                         |
| Širdies sutrikimai                                  | Bradikardija                                                                                                                                                                               | Dažnas                                                                               |
| Virškinimo trakto sutrikimai                        | Vėmimas<br>Virškinimo trakto sutrikimas                                                                                                                                                    | Labai dažnas<br>Dažnas                                                               |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai                 | Išbėrimas<br>Dilgėlinė                                                                                                                                                                     | Dažnas<br>Dažnas                                                                     |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | Karščiavimas <sup>c</sup><br>Įtampos jutimas<br>Sudirginimas medicininio įtaiso vietoje                                                                                                    | Labai dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas                                                     |
| Tyrimai                                             | Padidėjęs CSS baltymo kiekis<br>EKG sutrikimai<br>Sumažėjęs CSS baltymo kiekis                                                                                                             | Labai dažnas<br>Labai dažnas<br>Labai dažnas                                         |
| Vaistinio preparato problemos                       | Įtaiso problema:<br>įtaiso pratekėjimas<br>adatos problema <sup>d</sup><br>įtaiso veikimo sutrikimas<br>įtaiso okliuzija <sup>e</sup><br>įtaiso lūžis<br>įtaiso pasislinkimas <sup>f</sup> | Labai dažnas<br>Labai dažnas<br>Labai dažnas<br>Dažnas<br>Dažnas<br>Dažnis nežinomas |

<sup>a</sup> *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*

<sup>b</sup> Atoniniai traukuliai, kloninės konvulsijos, alpimo priepuoliai, epilepsija, neapibrėžti toniniai-kloniniai traukuliai, miokloninė epilepsija, parcialiniai traukuliai, *petit mal* epilepsija, traukuliai, klasteriniai traukuliai ir *status epilepticus*

<sup>c</sup> Pireksijos apibūdinimas apima terminus „pireksija“ ir „kūno temperatūros padidėjimas“

<sup>d</sup> Infuzijos adatos iškritimas

<sup>e</sup> Kateterio užsikimšimas

<sup>f</sup> Klinikinių tyrimų metu įtaiso dislokacijos atvejų nepasitaikė

### Atskirų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

#### *Konvulsijos*

Konvulsijos yra dažna CLN2 ligos išraiška ir yra tikėtina, kad pasireikš šioje populiacijoje. Klinikinių tyrimų metu 31 iš 38 (82 %) pacientų, kuriems buvo skirta cerliponazė alfa, pasireiškė reiškiniai, atitinkantys MedDRA standartizuotą konvulsijų klausimyną (angl. *Convulsions Standardized MedDRA Query*). Dažniausiai stebimi konvulsiniai reiškiniai buvo traukuliai, epilepsija ir neapibrėžti toniniai-kloniniai traukuliai. Bendrai buvo manoma, kad 4 % visų konvulsinių reiškinų buvo susiję su cerliponaze alfa ir jų apimtis buvo apibūdinama kaip vidutinė ir sunki, 1–4 laipsnio pagal CTCAE (Nepageidaujamų reiškinų bendros terminologijos kriterijų, angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Konvulsijos buvo nutrauktos, pritaikius standartinį gydymą nuo traukulių, jos nepasireiškė dėl gydymo Brineura nutraukimo.



## Padidėjęs jautrumas

Padidėjusio jautrumo reakcijos buvo stebimos 19 iš 38 Brineura gydytų pacientų atvejų (50 %). Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos (3 laipsnio pagal CTCAE) pasitaikė 6 pacientams, nė vienam iš pacientų gydymas nebuvo nutrauktas. Padidėjusio jautrumo reakcijos buvo stebimos 5 iš 8 (63 %) < 3 metų pacientų, palyginti su 14 iš 30 (47 %) ≥ 3 metų pacientų. Dažniausiai pasireiškę reiškiniai buvo pireksija su vėmimu, pleocitozė arba dirglumas, kurie nėra siejami su klasikine imuninių reakcijų sąlygotais padidėjusio jautrumo reiškiniais. Šios nepageidaujamos reakcijos buvo stebimos per 24 valandas arba po 24 valandų po Brineura infuzijos ir neturėjo įtakos gydymui. Simptomai išnyko po kurio laiko ir paskyrus karščiavimą mažinančių, antihistamininių vaistų ir (arba) gliukokortikoidų.

## Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Nėra informacijos.

# **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

## **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, fermentai, ATC kodas – A16AB17.

## Veikimo mechanizmas

Cerliponazė alfa yra rekombinantinė žmogaus tripeptidilpeptidazės-1 forma (rŽTPP1). Cerliponazė alfa yra proteolitiškai neaktyvus profermentas (zimogenas), kuris yra aktyvinamas lizosomose. Cerliponazę alfa prisijungia ląstelės taikiniai ir perkelia ją į lizosomas per nuo katijonų nepriklausomus manozės-6-fosfato receptorių (angl. *Cation Independent Mannose-6-Phosphate Receptor*, CI-MPR, kitaip dar vadinamus M6P/IGF2 receptoriais). Vykstant cerliponazės alfa glikozilinimo procesui, ji nuolat patenka į ląstelę ir aktyvacijai nukreipama į lizosomas.

Aktyvinti proteolitiniai fermentai (rŽTPP1) atjungia tripeptidus N-gale nuo baltymo-taikinio, kurio substrato specifiškumas nežinomas. Nepakankamas TPP1 kiekis sukelia CLN2 ligą, dėl kurios išsivysto neurodegeneracija, išnyksta neurologinės funkcijos ir ankstyvajame vaikystės laikotarpyje ištinka mirtis.

## Imunogeniškumas

Serume ir CSS buvo labai dažnai aptinkama antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *anti-drug antibodies*, ADA). Nebuvo stebėta jokio ADA poveikio farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui. Tačiau duomenų yra nedaug.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Brineura saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami trijuose atvirose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 38 CLN2 liga sergantys pacientai, kurių amžius gydymo pradžioje buvo nuo 1 iki 9 metų, ir buvo lyginama su negydytais CLN2 pacientais, duomenys gaunami iš natūralios ligos eigos istorijos (angl. *natural history*) duomenų bazės (natūralios ligos eigos istorijos kontrolinė grupė).

Šiuose tyrimuose ligos progresavimui įvertinti naudotas motorinių ir kalbinių funkcijų vertinimo sričių komplektas tai ligai pritaikytų klinikinių vertinimų skalėje (vadinamas CLN2 klinikinio vertinimo skalės MK balu) (žr. 3 lentelę). Kiekvienoje srityje pateikti vertinimai skaičių skalėje, nuo 3 (apytiksliai vertinant norma) iki 0 (didelio laipsnio pakenkimas), kai bendras galimas didžiausias vertinimo balas buvo 6, mažėjančia tvarka atkarpomis, apibūdinant reikšmingus įvykius, išnykstant anksčiau turėtoms judėjimo ir kalbos funkcijoms.

**3 lentelė. Motorinių ir kalbinių funkcijų balas – CLN2 klinikinio vertinimo skalė**

| Sritis   | Balas | Vertinimas                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Motorika | 3     | Bendrai normali eisena. Nėra ryškios ataksijos, nėra pataloginių kritimų.                                                                                                                                                                                                 |
|          | 2     | Nepriklausoma eisena, apibrėžiama kaip gebėjimas be pagalbos nueiti 10 žingsnių. Pasireiškia akivaizdus nestabilumas ir kartais gali būti kritimų.                                                                                                                        |
|          | 1     | Einant reikia kitų asmenų pagalbos arba gali tik ropoti.                                                                                                                                                                                                                  |
|          | 0     | Daugiau nebegali eiti ar ropoti.                                                                                                                                                                                                                                          |
| Kalba    | 3     | Akivaizdžiai normali kalba. Suprantama ir bendrai vertinant atitinka amžių. Dar nestebimas pablogėjimas.                                                                                                                                                                  |
|          | 2     | Kalba tampa akivaizdžiai nenormali: keletas suprantamų žodžių, gali sudėlioti trumpus sakinius, perteikti sąvokas, paklausti ar išsakyti poreikius. Šis balas parodo ankstesnio gebėjimų lygio sumažėjimą (lyginama su individualiai pasiektu geriausiu vaiko rezultatu). |
|          | 1     | Sunkiai suprantama. Keletas suprantamų žodžių.                                                                                                                                                                                                                            |
|          | 0     | Nėra suprantamų žodžių nei garsų.                                                                                                                                                                                                                                         |

Pagrindiniame tyrime 190-201 iš viso 24 pacientams, kurių amžius gydymo pradžioje buvo 3–9 metų, kas antrą savaitę buvo skiriama 300 mg Brineura dozė. Iš jų 23 pacientai buvo gydomi 48 savaites (1 pacientas pasitraukė iš tyrimo po 1 savaitės dėl to, kad negalėjo toliau laikytis tyrimo procedūrų). Vidutinis gydymo pradžios MK balas buvo 3,5 (standartinis nuokrypis (SD) 1,2), kai diapazonas yra nuo 1 iki 6; nebuvo atlikta tyrimų su pacientais, sergančiais pažengusios formos liga (įtraukimo kriterijai: nuo nedidelio iki vidutinio CLN2 ligos progresavimo).

Iš viso 20 iš 23 (87 %) pacientų, 48 savaites vartojančių Brineura, nebuvo negrįžtamo pablogėjimo 2 balais, palyginti su 2 balų tikėtiniu negydytų pacientų populiacijos pablogėjimu per 48 savaites ( $p = 0,0002$ , binominio testo prielaida  $p_0 = 0,50$ ). Iš viso 15 pacientų iš 23 (65 %) MK balas bendrai vertinant nepablogėjo, nepriklausomai nuo gydymo pradžios balo, o 2 iš šių 15 pacientų gydymo laikotarpiu vertinimas pagerėjo vienu balu. Penkių pacientų vertinimas pablogėjo vienu balu, 3 pacientų – 2 balais.

Visi 23 pacientai užbaigė tyrimą 190-201 ir tęsė dalyvavimą tęstiniame 190-202 tyrime, kur jie buvo gydomi 300 mg Brineura doze kas antrą savaitę iš viso 288 savaites. 190-201 ir 190-202 tyrimų veiksmingumo rezultatai buvo apjungti ir palyginti su natūralios ligos eigos istorijos kontroline grupe, kurioje dalyvavo pacientai, kurie atitiko 190-201 ir 190-202 tyrimų kriterijus. Pacientų, gydytų Brineura ( $N = 23$ ), laiko mediana iki negrįžtamo pablogėjimo 2 balais arba MK balo sumažėjimo iki 0 buvo 272 savaitės, palyginti su 49 savaitėmis natūralios ligos eigos istorijos kontrolinėje grupėje ( $N = 42$ ) (rizikos santykis 0,14, 95 % PI 0,06-0,33;  $p < 0,0001$ ). Laiko mediana, kol MK balas bus lygus 0, reiškiantis visų gebėjimų judėti ir bendrauti praradimą, nebuvo pasiekta Brineura gydytiems pacientams, palyginti su 109 savaitėmis natūralios ligos eigos istorijos kontrolinėje grupėje (rizikos santykis 0,01; 95 % PI 0,00-0,08;  $p < 0,0001$ ).

Atlikus žvalgomoją išgyvenamumo analizę paaiškėjo, kad natūralios ligos eigos istorijos kontrolinėje grupėje apskaičiuota mirties amžiaus mediana buvo 10,4 metų; 95 % PI – 9,5-12,5 metų. Tyrimo metu Brineura gydytų pacientų grupėje mirties atvejų nebuvo, amžiaus mediana (maž., didž.) paskutinio vertinimo metu buvo 10,3 (7,8; 13,1) metų (N = 23).

300 mg Brineura doze kas antrą savaitę gydytų pacientų vidutinis pablogėjimo vertinimas buvo 0,38 balo per 48 savaites. Palyginti su apskaičiuotu 2,13 balo per 48 savaites pablogėjimo rodikliu natūralios ligos eigos atveju, tyrimo rezultatai buvo statistiškai reikšmingi ( $p < 0,0001$ ) (žr. 4 lentelę). Stebimas gydymo efektas buvo laikomas kliniškai reikšmingu, turint omenyje natūralią negydytos CLN2 ligos eigą.

**4 lentelė. CLN2 motorikos ir kalbos klinikinio vertinimo skalė nuo 0 iki 6 balų: pablogėjimo vertinimas per 48 savaites (ketinama gydyti (angl. *Intent to Treat*, ITT) populiacija)**

| Pablogėjimo vertinimas (balai per 48 savaites) <sup>a</sup> | 190-201/202 dalyviai Bendrai (n = 23) | Natūralios ligos eigos istorijos kontrolinė grupė (n = 42) | p vertė <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------|
| Vidurkis (SD)                                               | 0,38 (0,499) <sup>c</sup>             | 2,13 (0,952) <sup>c</sup>                                  | < 0,0001             |
| Mediana                                                     | 0,30                                  | 2,08                                                       |                      |
| Mažiausias, didžiausias                                     | 0,00; 2,18                            | 0,45; 4,27                                                 |                      |
| 95 % PI ribos                                               | 0,16; 0,59                            | 1,84; 2,43                                                 |                      |

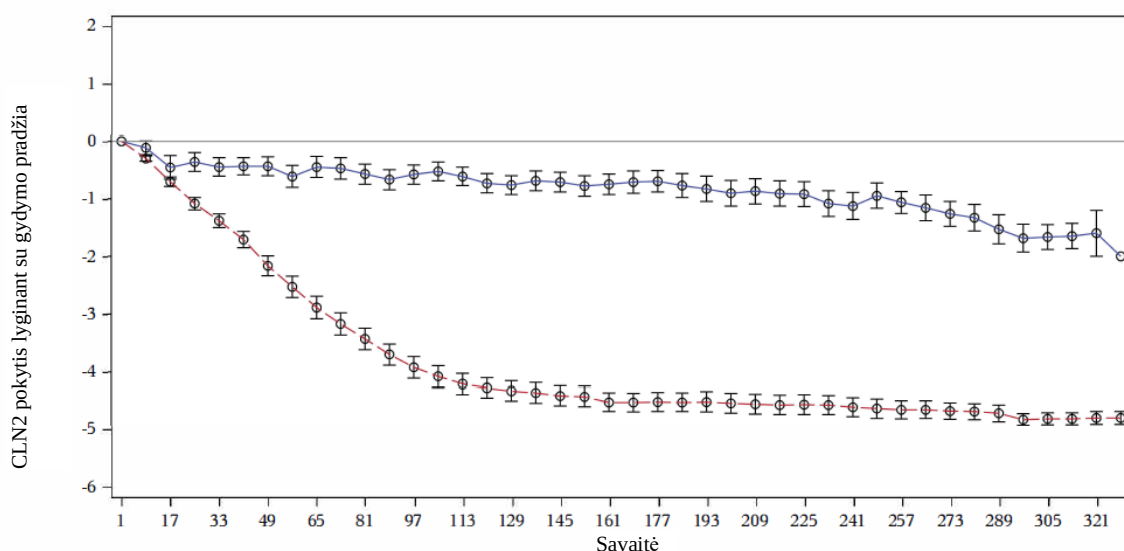
<sup>a</sup> Paciento pablogėjimo rodiklis per 48 savaites: (gydymo pradžios CLN2 balas – paskutinis CLN2 balas) / (laiko intervalas vienetais per 48 savaites)

<sup>b</sup> p vertė remiasi 1 bandymo T testu, prilyginant pablogėjimo rodiklį dydžiui 2

<sup>c</sup> Teigiamos vertės rodo klinikinį pablogėjimą; neigiamos vertės rodo klinikinį pagerėjimą

Apskaičiuotas vidutinis Brineura gydytų pacientų pokytis nuo gydymo pradžios, palyginti su natūralios ligos eigos istorijos kontroline grupe (N = 42 pacientai), parodė ligos progresavimo sumažėjimą ir patvarų gydymo poveikį iki paskutinio įvertinimo (321 savaitė) (žr. 2 pav.).

**2 pav. Vidutinis 0-6 balų motorikos ir kalbos klinikinio vertinimo pokytis, palyginti su gydymo pradžia (natūralios ligos eigos istorijos kontrolinė grupė, palyginti su Brineura gydytais pacientais, 300 mg kas antrą savaitę)**



190-201/202 N: 23 23 23 23 23 23 23 23 23 23 23 22 22 22 22 22 21 20 18 16 5 1  
Nat. lig. eigos ist. N: 42 42 42 40 39 37 36 34 34 32 30 29 26 25 23 22 20 19 17 15 14 14

Vertikalūs stulpeliai rodo standartinio vidurkio paklaidą  
Ištisinė linija: 190-201 ir 190-202 klinikiniai tyrimai  
Punktyrinė linija: 190-901 natūralios ligos eigos istorijos kontrolinė grupė

MRT volumetriniai matavimai rodo sumažėjusį tūrio nykimo rodiklį.

190-203 tyrime iš viso 14 pacientų, sergančių CLN2 liga, kurių amžius gydymo pradžioje buvo nuo 1 iki 6 metų (8 iš 14 pacientų buvo jaunesni nei 3 metų), buvo gydomi Brineura iki 142,6 savaitės (1 pacientas pasitraukė iš tyrimo, kad vartotų komerciškai prieinamą vaistinį preparatą); po to sekė 24 savaitių tolesnis saugumo stebėjimas. Pradinis MK balų vidurkis (SD) buvo 4,6 (1,69), o intervalas – nuo 1 iki 6.

Brineura gydyti pacientai buvo lyginami su natūralios ligos eigos istorijos grupės pacientais pagal amžių, CLN2 motorinių ir kalbinių funkcijų balą bei jungtinį genotipą. Vidutinis ( $\pm$ SD) MK skalės pablogėjimo vertinimas buvo 0,15 (0,243) balo per 48 savaites Brineura gydomiems pacientams ( $N = 12$ ) ir 1,30 (0,857) balo per 48 savaites lyginamiesiems natūralios ligos eigos istorijos grupės pacientams ( $N = 29$ ). Tarp grupių nustatytas vidutinis 1,15 balo (standartinė paklaida 0,174), 95 % PI 0,80; 1,50 balo pablogėjimo skirtumas;  $p < 0,0001$ .

Paskutinio vertinimo metu (169 savaitę) Brineura gydytiems pacientams vidutinis laikas iki negrįžtamo pablogėjimo 2 balais arba nulinis balas nebuvo pasiektas, palyginti su 103 savaitėmis tarp lyginamųjų natūralios ligos eigos istorijos grupės pacientų (rizikos santykis 0,091: 95 % PI 0,021, 0,393;  $p < 0,0001$ ). Laiko mediana iki nulinio MK balo nepasiekta Brineura gydytiems pacientams, palyginti su 163 savaitėmis tarp lyginamųjų natūralios ligos eigos istorijos grupės pacientų (rizikos santykis, 0,00; 95 % PI 0,00, 0,00;  $p = 0,0032$ ). Iš viso 10 iš 12 (83 %) gydytų pacientų MK skalės balas nuo gydymo pradžios iki paskutinio vertinimo sumažėjo mažiau nei 2 balais. Aštuoniems pacientams (67 %) nebuvo klinikinės pažangos MK skalėje, du (17 %) pacientai prarado vieną balą, o 2 (17 %) pacientai – 2 balus. Nė vienas iš gydytų pacientų nepasiekė nulinio MK balo, palyginti su 10 iš 29 (34 %) lyginamųjų natūralios ligos eigos istorijos grupės pacientų.

Jaunesnių nei 3 metų Brineura gydytų pacientų MK pablogėjimo vertinimo vidurkis (SD) buvo 0,04 (0,101) balo per 48 savaites ( $N = 8$ ), palyginti su 1,09 (0,562) balo per 48 savaites lyginamųjų natūralios ligos eigos istorijos grupės pacientų ( $N = 20$ ) (skirtumas 1,05 balo;  $p < 0,0001$ ). Septynių iš gydytų jaunesnių nei 3 metų pacientų, kurių MK balas gydymo pradžioje buvo 6 balai, MK balas paskutinio matavimo metu išliko 6 balai, o tai reiškia bendrai normalią eiseną ir kalbą. Trims iš šių 7 pacientų 145 savaitę ir toliau nebuvo kitų CLN2 ligos simptomų, vertinamų pagal CLN2 vertinimo skalę, smegenų vaizdinimo tyrimus ir nepageidaujamus reiškinius, o visiems lyginamiesiems pacientams simptomai pasireiškė. Šioje populiacijoje Brineura gydytiems pacientams liga pasireiškė vėliau.

#### Išimtinės sąlygos

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Cerliponazės alfa farmakokinetika buvo vertinta stebint CLN2 liga sergančius pacientus, kuriems kas antrą savaitę per maždaug 4,5 valandos buvo leidžiama 300 mg infuzija į smegenų skilvelius.

Visi farmakokinetikos parametrai buvo panašūs po pirmą dieną atliktos pradinės infuzijos ir po vėlesnių 5 savaitę ir 13 savaitę atliktų infuzijų. Tai rodo, kad nebuvo akivaizdaus cerliponazės alfa kaupimosi arba nuo laiko priklausomo farmakokinetinio pasikeitimo cerebralspinaliniame skystyje ar plazmoje, leidžiant 300 mg dozę kas antrą savaitę. CSS farmakokinetiniai parametrai buvo vertinami

17 pacientų, jų aprašymas pateikiamas toliau, 5 lentelėje. Cerliponazės alfa farmakokinetika plazmoje buvo vertinama 13 pacientų, buvo stebėta  $T_{max}$  mediana, lygi 12 valandų (nuo infuzijos pradžios),  $C_{max}$  vidurkis, lygus 1,39  $\mu\text{g/ml}$ , ir  $AUC_{0-t}$  vidurkis, lygus 24,1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Serumo ar CSS ADA akivaizdaus poveikio atitinkamai plazmos ir CSS farmakokinetikai nebuvo.

#### 5 lentelė. Farmakokinetinės savybės CSS po pirmosios 300 mg cerliponazės alfa infuzijos į smegenų skilvelius (trukmė – apie 4 valandos)

| Parametras                       | CSS (N=17)<br>Vidurkis (SD) |
|----------------------------------|-----------------------------|
| $T_{max}^*$ , h                  | 4,50 [4,25; 5,75]           |
| $C_{max}$ , $\mu\text{g/ml}$     | 1 490 (942)                 |
| $AUC_{0-t}$ , $\mu\text{g h/ml}$ | 9 510 (4 130)               |
| $V_z$ , ml                       | 435 (412)                   |
| CL, ml/h                         | 38,7 (19,8)                 |
| $t_{1/2}$ , h                    | 7,35 (2,90)                 |

\* $T_{max}$  parodomas kaip laikas nuo ~4 valandas trukusios infuzijos pradžios ir pateikiamas kaip mediana [min, max], tai buvo pirmo mėginio ėmimo momentu po infuzijos

#### Pasiskirstymas

Apskaičiuotas cerliponazės alfa pasiskirstymo tūris po 300 mg ( $V_z = 435$  ml) infuzijos į smegenų skilvelius yra didesnis už įprastą CSS tūrį (100 ml), todėl įtariamas pasiskirstymas už CSS ribų esančiuose audiniuose. Dideli CSS, palyginti su plazma, rodikliai  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-t}$  (atitinkamai apie 1 000 ir 400) leidžia įtarti, kad didžiosios dalies cerliponazės alfa lokalizacija atitinka centrinės nervų sistemos ribas. Nėra tikėtina, kad leidžiant cerliponazę alfa į smegenų skilvelius jos terapinė koncentracija susikaups akyje, nes CSS susisiektas su pakenktomis tinklainės dalimis yra ribotas dėl kraujo ir tinklainės barjero.

#### Eliminacija

Cerliponazė alfa yra baltymas ir manoma, kad ji metaboliškai suskaidoma, vykstant peptidų hidrolizei. Todėl nemanoma, kad kepenų funkcijos sutrikimai gali turėti įtakos cerliponazės alfa farmakokinetikai.

Manoma, kad kitas, mažiau ryškus cerliponazės alfa pašalinimo kelias yra eliminacija per inkstus.

#### 0-3 metų vaikų populiacija

CLN2 liga sergantiems vaikams, kurių amžius buvo nuo 1 iki < 2 metų ( $n = 2$ ) ir nuo 2 iki < 3 metų ( $n = 6$ ), iki 144 savaičių buvo skiriama cerliponazės alfa pagal rekomenduojamą dozavimo režimą vaikams. Ekspozicija CSS atitiko intervalą, kuris pagrindiniame tyrime buvo apibūdintas kaip saugus ir veiksmingas. Ekspozicija plazmoje jaunesniems pacientams buvo kryptingai didesnė nei nustatyta pagrindiniame tyrime, tačiau didesnė ekspozicija plazmoje nebuvo siejama su aiškiais saugumo duomenų pokyčiais. Farmakokinetinių duomenų apie jaunesnius nei 1 metų pacientus nėra.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su beždžionėmis atliktų vienos dozės toksinio poveikio tyrimų ir su taksų veislės šunimis atliktų pakartotinės dozės tyrimų metu sugeneruotas cerliponazės alfa ribotų ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenų modelis klasikinės II tipo vėlyvosios vaikų neuronų vaškinės (ceroidinės) lipofuscinozės atvejams. Šis ligos modelis visų pirma buvo naudojamas cerliponazės alfa farmakodinaminėms ir farmakokinetinėms savybėms tirti, taip pat buvo siekiama įvertinti medžiagos toksiškumą. Tačiau šių tyrimų, atliktų su taksų veislės šunimis, rezultatais negalima patikimai pasikliauti, vertinant saugumą žmogui, nes cerliponazės alfa infuzijų atlikimo tvarka buvo kitokia ir labai kito netgi to paties tyrimo metu dėl sunkumų su įvesta kateterine sistema ir intensyviai pasireiškusių padidinto jautrumo reakcijų. Be to, šie tyrimai buvo atlikti su labai mažu gyvūnų skaičiumi, dažniausiai buvo testuojamos vienos

dozės grupės ir trūko tinkamos kontrolės. Todėl cerliponazės alfa klinikinio saugumo duomenys yra nepatikimi dėl jų neklinikinio vertinimo. Genotoksiškumo, karcinogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai atlikti nebuvo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Brineura infuzinis tirpalas ir praplovimo tirpalas

Natrio fosfato dvibazis heptahidratas  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas  
Natrio chloridas  
Kalio chloridas  
Magnio chloridas heksahidratas  
Kalcio chloridas dihidratas  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

Atšildytą Brineura ir praplovimo tirpalą reikia vartoti iškart. Vaistinis preparatas iš neatidaryto flakono ištraukiamas iškart prieš vartojimą. Jei vartoti iškart negalima, neatidarytus Brineura ar praplovimo tirpalo flakonus reikia laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje ir suvartoti per 24 valandas

Tirpalas išsaugo stabilias chemines ir fizines savybes kambario temperatūroje iki 12 val. (19 °C – 25 °C). Mikrobiologiniu požiūriu atidaryti flakonai ar švirkštuose laikomas vaistinis preparatas turi būti suvartoti iškart. Jei vaistinis preparatas nesuvartojamas iškart, vartotojas pats atsako už tinkamą saugojimo laiką ir sąlygas iki vartojimo.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti statmenai šaldiklyje (nuo –25 °C iki –15 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

#### Flakonų transportavimas

Transportuoti ir paskirstyti užšaldytą (nuo –85 °C iki –15 °C).

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### Brineura infuzinis tirpalas ir praplovimo tirpalas

Flakonas (I tipo stiklas) su kamščiu (butilo gumos), padengtu fluropolimeru, nuplėšiamu dangteliu (polipropileno) ir plomba (aliuminio). Brineura – su žaliu nuplėšiamu dangteliu, praplovimo tirpalas – su geltonu nuplėšiamu dangteliu.

Pakuotės dydis:

Kiekvienoje pakuotėje yra du flakonai, kiekviename jų yra 150 mg cerliponazės alfa 5 ml infuzinio tirpalo; ir vienas flakonas, kuriame yra 5 ml praplovimo tirpalo.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Brineura reikia leisti su infuzijos komponentais, kurie yra pagal chemines ir fizines savybes suderinami su Brineura bei praplovimo tirpalo skyrimu. Leidžiant Brineura, turi būti naudojami CE ženklų pažymėti leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisai ir toliau išvardytos vienkartinės dalys ar jų analogai.

Brineura yra suderinama su leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisais, pagamintais iš silikoninio kupolo su nerūdijančiojo plieno arba polipropileno pagrindu, kuris tvirtinamas prie silikoninio kateterio.

Brineura yra suderinama su vienkartinėmis infuzinės sistemos dalimis, pagamintomis iš PVC, PVC (ne DEHP) polietileno, polietersulfono (PES), polipropileno (PP) ir PTFE.

### Brineura praplovimo tirpalo paruošimas leisti

Tinkamam Brineura ir praplovimo tirpalo leidimui reikia šių komponentų (nėra tiekiami kartu) (žr. 1 pav. 4.2 skyriuje). Visos infuzinės sistemos dalys turi būti sterilios. Brineura ir praplovimo tirpalas tiekiami ir laikomi užšaldyti (žr. 6.4 skyrių).

- Švirkšto pompa, kurioje galima programuoti tinkamo leidimo greitį, leidimo greičio tikslumą ir perspėjimo dėl netaisyklingo leidimo ar užsikimšimo signalus. Pompa turi būti programuojama, kad vaistinis preparatas būtų leidžiamas pastoviu 2,5 ml/val. greičiu.
- Du vienkartiniai švirkštai, suderinami su pompos įranga. Rekomenduojamas švirkšto tūris yra nuo 10 iki 20 ml.
- Dvi vienkartinės poodinės švirkšto adatos (21 G, 25,4 mm).
- Vienas vienkartinis infuzijos rinkinys. Jei reikia, galima pridėti pailginimo liniją. Rekomenduojamas ilgis nuo 150 cm iki 206 cm (neviršijant 400 cm), vidinis diametras – 0,1 cm.
- Reikalingas 0,2 µm vidinis filtras. Vidinis filtras gali būti integruotas infuziniame rinkinyje. Vidinis filtras turi būti dedamas praktiškai kiek įmanoma arčiau angos adatos.
- Nekiauryminė angos adata, kurios diametras lygus 22 arba mažesnis, rekomenduojamas ilgis yra 16 mm. Apie angos adatas daugiau skaitykite leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaiso rekomendacijose.
- Vienas tuščias sterilus vienkartinis švirkštas (CSS paimti, norint patikrinti praeinamumą).

### Brineura ir praplovimo tirpalo atšildymas

Brineura flakonus ir praplovimo tirpalo flakoną reikia atšildyti kambario temperatūroje apie 60 minučių. **Nenaudokite** jokių kitų būdų flakonams atšildyti. Flakonų **nepurtykite**. Atšildymo metu susiformuos kondensatas. Flakonus rekomenduojama atšildyti išėmus iš dėžutės.

Brineura ir praplovimo tirpalą reikia visiškai atšildyti ir vartoti iš karto (žr. 6.3 skyrių).

Flakonų su Brineura ar praplovimo tirpalu **neužšaldykite** pakartotinai, **neužšaldykite** švirkštų.

### Patikrinkite atšildytus Brineura ir praplovimo tirpalo flakonus

Apžiūrėkite flakonus ir įsitikinkite, kad jie visiškai atšilo. Brineura tirpalas turi būti skaidrus ar šiek tiek keičiantis spalvas ir bespalvis ar blyškiai gelsvas. Brineura flakonuose gali pasitaikyti plonų peršviečiamų skaidulų arba neskaidrių dalelių. Šios natūraliai egzistuojančios dalelės yra cerliponazė alfa. Šios dalelės yra pašalinamos 0,2 µm vidiniu filtru ir neturi apčiuopiamo poveikio Brineura grynumui ir stiprumui.

Praplovimo tirpale gali būti dalelių, kurios ištirpsta, kai flakonas visiškai atšildomas. Praplovimo tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.

**Nevartokite**, jei tirpalai pakeičia spalvą ar jeigu tirpaluose yra kitų svetimų dalelių.

#### Brineura ištraukimas

Pažymėkite vieną nepanaudotą sterilų švirkštą Brineura ir prijunkite švirkšto adatą. Nuimkite žalius nuplėšiamus dangtelius nuo abiejų Brineura flakonų. Laikydami aseptinės technikos reikalavimų, į sterilų švirkštą, pažymėtą Brineura, ištraukite reikiamą dozę atitinkantį Brineura tirpalo kiekį (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje). Brineura neskieskite. Nemaišykite Brineura su jokių kitų vaistinių preparatu. Adatą ir tuščius flakonus išmeskite, laikydami vietinių reikalavimų.

#### Praplovimo tirpalo ištraukimas

Nuspręskite, kokio praplovimo tirpalo kiekio reikia, kad būtų užtikrintas viso Brineura kiekio suleidimas į smegenų skilvelius. Apskaičiuokite praplovimo tūrį, pridėdami visų infuzinės sistemos komponentų užpildymo tūrį, įskaitant leidimo į smegenų skilvelius prieigos įtaisą.

Vieną nepanaudotą sterilų švirkštą pažymėkite žodžiais „praplovimo skystis“ ir prijunkite švirkšto adatą. Nuo praplovimo tirpalo flakono nuimkite geltoną nuplėšiamą dangtelį. Laikydami aseptinės technikos reikalavimų, ištraukite tinkamą kiekį praplovimo tirpalo iš flakono į naują sterilų švirkštą, pažymėtą žodžiais „praplovimo tirpalas“. Adatą ir flakoną su likusiu tirpalu išmeskite, laikydami vietinių reikalavimų.

#### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1192/001

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2017 m. gegužės 30 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2022 m. kovo 28 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS ĮSIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

BioMarin Pharmaceutical Inc.  
Galli Drive Facility  
46 Galli Drive, Novato  
94949  
Jungtinės Amerikos Valstijos

BioMarin International Limited  
Shanbally  
Ringaskiddy  
Cork  
Co. Cork  
Airija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

BioMarin International Limited  
Shanbally  
Ringaskiddy  
Cork  
Co. Cork  
Airija

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Brineura kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas privalo suderinti su nacionaline kompetentinga institucija mokomosios medžiagos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos būdus, platinimo priemones ir bet kokius programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Brineura, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie, kaip tikėtina, dirbs su vaistiniu preparatu arba jį skirs, gautų mokomąją programą (t. y., dozavimo ir vartojimo gaires), skirtą išvengti ir (arba) sumažinti svarbią nustatytą riziką, susijusią su Prietaiso veikimu (infekcija / užsikimšimu / padėties pasikeitimu), ir kurioje būtų pateikta toliau nurodyta informacija:

- kaip laikyti Brineura;
- su prietaisu susijusios komplikacijos (t. y., infekcijos, pratekėjimas iš prietaiso ir (arba) gedimas; prietaiso vientisumą turi patvirtinti neurochirurgas);
- kaip paruošti Brineura ir praplovimo tirpalą;
- Brineura infuzijos į smegenų skilvelius ir praplovimo tirpalo vartojimo (atlikus Brineura infuziją) etapų išsamus aprašymas;
- kaip stebėti Brineura gydomus pacientus.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

| <b>Aprašymas</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Terminas</b>                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): tyrimas Nr. 190-504. Siekdamas įvertinti ilgalaikį cerliponazės alfa saugumą, įskaitant sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas ir anafilaksines reakcijas, registruotojas turi pateikti tyrimo, atlikto remiantis tinkamais pacientų, sergančių 2-ojo tipo neuronų ceroidine lipofuscinoze (CLN2), registro duomenimis, rezultatus. | Metinės ataskaitos pateikiamos kaip metinio vertinimo dalis |

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Brineura 150 mg infuzinis tirpalas  
cerliponazė alfa

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekviename Brineura flakone yra 150 mg cerliponazės alfa 5 ml tirpale (30 mg/ml)

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Brineura ir praplovimo tirpalas:  
dinatrio fosfatas heptahidratas;  
natrio - divandenilio fosfatas monohidratas;  
natrio chloridas;  
kalio chloridas;  
magnio chloridas heksahidratas;  
kalcio chloridas dihidratas;  
injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos žr. lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Infuzinis tirpalas

150 mg/5 ml

Du 5 ml Brineura infuzinio tirpalo flakonai

Vienas 5 ml praplovimo tirpalo flakonas

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti tik vieną kartą

Atšildyti kambario temperatūroje ir nedelsiant suleisti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į smegenų skilvelius

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Atidaryti flakonai arba švirkštuose esantis vaistas turi būti suvartojamas nedelsiant. Už tinkamą saugojimo laiką ir sąlygas iki vartojimo atsako pats vartotojas.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti statmenai šaldiklyje (nuo –25 °C iki –15 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Transportuoti ir paskirstyti užšaldytą (nuo –85 °C iki –15 °C).

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/17/1192/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ****FLAKONAS** (Brineura infuzinis tirpalas)**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Brineura 150 mg infuzinis tirpalas  
cerliponazė alfa  
Leisti į smegenų skilvelius

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

150 mg/5 ml

**6. KITA**

Atšildyti prieš vartojimą.  
Brineura leisti prieš praplovimo tirpalą.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ****FLAKONAS** (praplovimo skystis)**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Brineura skirtas praplovimo skystis  
Leisti į smegenų skilvelius

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija:

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

5 ml

**6. KITA**

Atšildyti prieš vartojimą.  
Praplovimo tirpalą leisti po Brineura.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Brineura 150 mg infuzinis tirpalas** cerliponazė alfa

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums arba Jūsų vaikui skiriant šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Brineura ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Brineura?
3. Kaip vartoti Brineura?
4. Galimas šalutinis poveikis.
5. Kaip laikyti Brineura?
6. Pakuotės turinys ir kita informacija.

#### **1. Kas yra Brineura ir kam jis vartojamas?**

Brineura sudėtyje yra veikliosios medžiagos cerliponazės alfa, priklausančios vaistų grupei, žinomai kaip pakaitinės fermentų terapijos vaistai. Ji naudojama gydant pacientus, sergančius II tipo neuronų vaškinge (ceroidine) lipofuscinoze (CLN2) – liga, kuri kitaip dar žinoma kaip tripeptidilpeptidazės 1 (TPP1) trūkumas.

Žmonių, sergančių CLN2 liga, organizme nėra fermento, vadinamo TPP1, arba jo yra per mažai, ir dėl to susidaro medžiagų, vadinamų lizosomų statybinėmis medžiagomis, sandraupos. Žmonėms, sergantiems CLN2 liga, šios medžiagos kaupiasi tam tikrose kūno vietose, daugiausia smegenyse.

#### **Kaip veikia Brineura?**

Šis vaistas pakeičia trūkstamą fermentą TPP1, o tai sumažina lizosomų statybinių medžiagų sandraupą. Šis vaistas sulėtina ligos progresavimą.

#### **2. Kas žinotina prieš Jums arba Jūsų vaikui vartojant Brineura?**

##### **Brineura vartoti draudžiama**

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui buvo pasireiškusi gyvybei pavojinga alerginė reakcija į cerliponazę alfa arba į bet kurią pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje) ir šios reakcijos toliau pasikartoja, kai vėl Jums skiriama cerliponazė alfa;
- jeigu Jums arba Jūsų vaikui yra implantuotas įtaisas, skirtas smegenyse besikaupiančiam skysčio pertekliui nutekinti;
- jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškia su įtaisu susijusios infekcijos požymiai arba turite kitų problemų dėl šio įtaiso. Gydytojas gali nuspręsti, ar tęsti gydymą, išsprendus su įtaisu susijusias infekcijas ar kitas problemas.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Brineura.

- Jums arba Jūsų vaikui gali iškilti problemų dėl implantuoto įtaiso, naudojamo gydymo Brineura metu (žr. 4 skyrių „Galimos šalutinis poveikis“), įskaitant su įtaisu susijusią infekciją arba jo gedimą. Galimos Jūsų arba Jūsų vaiko infekcijos požymiai apima karščiavimą, galvos skausmą, kaklo sustingimą, jautrumą šviesai, pykinimą, vėmimą ir psichinės būklės pasikeitimą. Su įtaisu susijusių problemų požymiai apima galvos odos patinimą, paraudimą, skysčio išsiliejimą iš įtaiso ir galvos odos išsipūtimą. Gydymą gali tekti sustabdyti, jeigu reikės pakeisti įtaisą arba kol infekcija išnyks. Per 4 metų naudojimo laikotarpį prieigos įtaisą gali prireikti pakeisti, tai nuspręs jūsų gydytojas. Klauskite gydytojo, jeigu turite kokių nors klausimų apie savo įtaisą.
- Gydant šiuo vaistu gali pasireikšti gyvybei pavojingų alerginių reakcijų (anafilaksinių reakcijų). Gydytojas stebės, ar Jums arba Jūsų vaikui nepasireiškia gyvybei pavojingų reakcijų simptomai, tokie kaip dilgėlinė, niežulys arba paraudimas, patinusios lūpos, liežuvis ir (arba) gerklė, šaltkrėtis, pagreitėjęs širdies ritmas, dusulys, užkimimas, pamėlynavimas aplink rankų pirštus arba lūpas, sumažėjęs raumenų tonusas, nualpimas, viduriavimas arba šlapimo ar išmatų nelaikymas. Pasireiškus šiems simptomams, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.
- Jūsų gydytojas matuos Jūsų arba Jūsų vaiko širdies susitraukimų dažnį, kraujospūdį, kvėpavimo dažnį ir temperatūrą prieš gydymą, gydymo metu ir jam pasibaigus. Gydytojas gali nuspręsti skirti papildomą stebėjimą, jeigu reikės.
- Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra nuo normos nukrypusios širdies elektrinės veiklos (EKG) kas 6 mėnesius. Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas anksčiau sirgote širdies ligomis, gydytojas arba slaugytojas stebės širdies veiklą kiekvienos infuzijos metu.
- Jūsų gydytojas gali išsiųsti smegenų skysčio mėginius, norėdamas patikrinti, ar nėra infekcijos požymių.
- Šis vaistas nebuvo skiriamas pažengusios formos liga sergančių pacientų gydymo pradžioje ir jaunesniems kaip 1 metų vaikams. Jūsų gydytojas apsvaistys, ar gydymas Brineura yra tinkamas Jums arba Jūsų vaikui.

### **Kiti vaistai ir Brineura**

Jeigu Jūs arba Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumo metu šio vaisto vartoti negalima, nebent tai neabejotinai būtina. Nežinoma, ar šis vaistas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

Jūs neturėtumėte vartoti šio vaisto, jei žindote. Nežinoma, ar šio vaisto patenka į motinos pieną.

Nežinoma, ar šis vaistas veikia žmogaus vaisingumą.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nežinoma, ar šis vaistas veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pasitarkite su gydytoju.

### **Brineura sudėtyje yra natrio ir kalio**

Kiekviename šio vaisto flakone yra 17,4 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,87 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip vartoti Brineura?

Jums arba Jūsų vaikui reikės atlikti operaciją, kad būtų implantuotas įtaisas, per kurį bus leidžiamas šis vaistas. Šis įtaisas padeda vaistui pasiekti tam tikrą smegenų vietą.

Šį vaistą leis gydytojas, turintis vaistų leidimo į smegenų skilvelius (infuzijos į smegenų skystį) žinių ligoninėje arba klinikoje.

Šis vaistas nebuvo skiriamas jaunesniems kaip 1 metų arba vyresniems kaip 9 metų (klinikinio tyrimo pradžioje) pacientams.

Rekomenduojama šio vaisto dozė priklauso nuo Jūsų arba Jūsų vaiko amžiaus ir skiriama kas antrą savaitę tokiu būdu:

- nuo gimimo iki < 6 mėnesių: 100 mg;
- nuo 6 mėnesių iki < 1 metų: 150 mg;
- nuo 1 metų iki < 2 metų: 200 mg (pirmosios 4 dozės), 300 mg (vėlesnės dozės);
- $\geq 2$  metų: 300 mg.

Jeigu infuzija netoleruojama, pasireiškia alerginė reakcija arba galimas smegenų skysčio spaudimo padidėjimas, gydytojas gali keisti Jūsų arba Jūsų vaiko dozę arba infuzijos trukmę.

Vaistas bus lėtai leidžiamas per implantuotą įtaisą. Baigus vaisto leidimą, bus skirta trumpesnė tirpalo infuzija, skirta išplauti Brineura iš infuzijos įrangos, kad visa dozė pasiektų smegenis. Šis vaistas ir tirpalas bus leidžiami maždaug 2–4 valandas ir 30 minučių, tai priklauso nuo Jūsų arba Jūsų vaiko dozės. Jūsų gydytojas gali sumažinti dozę arba infuzijos greitį, atsižvelgdamas į Jūsų reakciją gydymo metu.

Gydytojas gali Jums arba Jūsų vaikui skirti vaistų, pavyzdžiui, karščiavimą mažinančių vaistų temperatūrai sumažinti arba antihistamininių vaistų alerginėms reakcijoms gydyti prieš kiekvieną šio vaisto vartojimą, siekdamas sumažinti šalutinį poveikį, kuris gali pasireikšti gydymo metu ar netrukus po jo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- konvulsijos (traukuliai);
- reakcijos, pasireiškiančios leidžiant vaistą arba iš karto jį suleidus, pavyzdžiui, dilgėlinė, niežulys arba paraudimas, patinusios lūpos, liežuvis ir (arba) gerklė, dusulys, užkimimas, pamėlynavimas apie pirštų galus arba lūpas, sumažėjęs raumenų tonusas, apalpinimas arba šlapimo ar išmatų nelaikymas;
- su įtaisu susijusi bakterinė infekcija.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sunki alerginė reakcija (anafilaksinės reakcijos).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- smegenų uždegimas (meningitas) dėl su įtaisu susijusios infekcijos.

Vaistas gali sukelti kitą šalutinį poveikį.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- karščiavimas;
- vėmimas;
- susierzinimas;
- galvos skausmas;
- padidėjęs arba sumažėjęs baltymų kiekis smegenų skystyje, aptiktas stebėjimo laboratorijoje metu;
- nukrypę nuo normos širdies elektrinės veiklos (EKG) rezultatai;
- ląstelių kiekio padidėjimas smegenų skystyje, aptiktas stebėjimo laboratorijoje metu;
- įtaisas nefunkcionuoja teisingai dėl užsikimšimo, aptikto pasiruošimo infuzijai metu;
- įtaiso pratekėjimas;
- adatos problema (infuzijos adata iškrenta iš implantuoto įtaiso).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sulėtėjęs širdies susitraukimų dažnis;
- išbėrimas;
- dilgėlinė;
- įtaiso lūžis;
- sudirginimas įtaiso vietoje;
- nervingumas;
- pilvo arba žarnyno veiklos sutrikimai.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- įtaisas pasislinkęs ir nefunkcionuoja teisingai pasiruošimo infuzijai metu.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu Jums ar Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Brineura?**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakonų ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti statmenai šaldiklyje (nuo –25 °C iki –15 °C). Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Transportuoti ir paskirstyti užšaldytą (nuo –85 °C iki –15 °C).

Atšildytą Brineura ir praplovimo tirpalą reikia vartoti iškart. Šį vaistą galima ištraukti iš neatidarytų flakonų tik prieš pat vartojimą. Jei vartoti iškart negalima, neatidarytus Brineura ar praplovimo tirpalo flakonus reikia laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje ir suvartoti per 24 valandas.

Tirpalas išsaugo stabilias chemines ir fizines savybes kambario temperatūroje iki 12 val. (19 °C – 25 °C). Mikrobiologiniu požiūriu atidaryti flakonai arba švirkštuose laikomas vaistas turi būti nedelsiant suvartojamas. Jei vaistas nevartojamas iškart, vartotojas pats atsako už tinkamą saugojimo laiką ir sąlygas iki vartojimo.

Jūsų gydytojas arba vaistininkas yra atsakingas už šio vaisto laikymą. Jie taip pat yra atsakingi už tinkamą nesuvartoto Brineura išmetimą.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Brineura sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra cerliponazė alfa. Kiekviename Brineura flakone yra 150 mg cerliponazės alfa 5 ml tirpale. Viename infuzinio tirpalo ml yra 30 mg cerliponazės alfa.
- Pagalbinės Brineura infuzinio tirpalo ir praplovimo tirpalo medžiagos yra dinatrio fosfatas heptahidratas, natrio - divandenilio fosfatas monohidratas, natrio chloridas, kalio chloridas, magnio chloridas heksahidratas, kalcio chloridas dihidratas, injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių Brineura sudėtyje yra natrio ir kalio“).

### **Brineura išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Brineura ir praplovimo skystis yra infuziniai tirpalai. Brineura infuzinis tirpalas yra skaidrus arba šiek tiek keičiantis spalvą, bespalvis arba blyškiai gelsvas, jame gali pasitaikyti plonų peršviečiamų skaidulų arba neskaidrių dalelių. Praplovimo tirpalas yra skaidrus ir bespalvis.

Pakuotės dydis: kiekvienoje pakuotėje yra du Brineura infuzinio tirpalo flakonai ir vienas praplovimo tirpalo flakonas, kiekviename jų yra 5 ml tirpalo.

### **Registruotojas ir gamintojas**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork  
Airija

### **Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.