

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brineura 150 mg šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs Brineura flakons satur 150 mg cerliponāzes alfa* /5 ml šķīduma.

Katrs mililitrs šķīduma infūzijai satur 30 mg cerliponāzes alfa (*cerliponase alfa*).

*tiek ražots zīdītāju Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katrs flakons satur 17,4 mg nātrija / 5 ml šķīduma.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Dzidrs līdz viegli opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, kurā dažreiz var būt plānas caurspīdīgas šķiedras vai necaurspīdīgas daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Brineura ir paredzēts 2. tipa neironu ceroidās lipofuscinozes (CLN2) slimības, ko sauc arī par tripeptidil-peptidāzes 1 (TPP1) deficītu, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Brineura drīkst ievadīt tikai apmācīts veselības aprūpes speciālists, kam ir zināšanas par intracerebroventrikulāru ievadīšanu veselības aprūpes iestādēs.

Devas

Ieteicamā deva ir 300 mg cerliponāzes alfa, ko ievada reizi divās nedēļās intracerebroventrikulāras infūzijas veidā.

Pacientiem, kuri jaunāki par 2 gadiem, ir ieteiktas zemākas devas. Skatīt sadaļu par pediatriko populāciju.

Pacientu premedikācija ar antihistamīniem un ar vai bez pretdrudža līdzekļiem ir ieteikta 30–60 minūtes pirms infūzijas uzsākšanas.

Ilgtermiņa ārstēšanas laikā ir regulāri jāveic klīniskā izvērtēšana par to, vai ieguvums ir uzskatāms par lielāku nekā iespējamais risks konkrētajam pacientam.

Devas pielāgošana

Pacientiem, kuri varētu nepanest infūziju, var būt nepieciešams apsvērt devas pielāgošanu. Devu var samazināt par 50% un/vai samazināt infūzijas ātrumu.

Ja infūziju pārtrauc paaugstinātas jutības reakcijas dēļ, tā ir jāatsāk ar infūzijas ātrumu, kas ir aptuveni uz pusi mazāks par sākotnējo infūzijas ātrumu, pie kura notika paaugstinātas jutības reakcija.

Infūzija ir jāpārtrauc un/vai ātrums ir jāsamazina pacientiem, kuriem pēc ārstējošā ārsta uzskata infūzijas laikā var būt palielināts intrakraniālais spiediens, par ko liecina tādi simptomi kā galvassāpes, slikta dūša, vemšana vai samazināts apziņas stāvoklis. Šie piesardzības pasākumi ir īpaši svarīgi pacientiem, kuri ir jaunāki par 3 gadiem.

Pediatriskā populācija

Ārstēšana ar Brineura tika uzsākta klīniskajos pētījumos bērniem vecumā no 1 līdz 9 gadiem. Nav pieejami klīniskie dati par bērniem līdz 1 gada vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu). Bērniem līdz 2 gadu vecumam ieteiktā deva ir noteikta, pamatojoties uz smadzeņu masu. Individuāliem pacientiem ārstēšana ir jāpamato ar ieguvumu un risku, ko izvērtē ārsts. Ir svarīgi uzsākt ārstēšanu pacientiem pēc iespējas agrāk.

Devas tiek noteiktas pēc pacienta vecuma ārstēšanas laikā, un attiecīgi jāpielāgo (skatīt 1. tabulu).

1. tabula: Brineura deva un tilpums

Vecuma grupas	Kopējā deva, ko ievada reizi divās nedēļās (mg)	Brineura šķīduma tilpums (ml)
no dzimšanas līdz < 6 mēnešiem	100	3,3
no 6 mēnešiem līdz < 1 gadam	150	5
no 1 gada līdz < 2 gadiem	200 (pirmās 4 devas) 300 (turpmākās devas)	6,7 (pirmās 4 devas) 10 (turpmākās devas)
2 gadi un vecāki	300	10

Lietošanas veids

Intracerebroventrikulārai lietošanai.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām
Sagatavošanas un ievadīšanas laikā ir stingri jāievēro aseptiska tehnika.

Brineura un skalošanas šķīdumu drīkst ievadīt tikai intracerebroventrikulāri. Katrs Brineura un skalošanas šķīduma flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

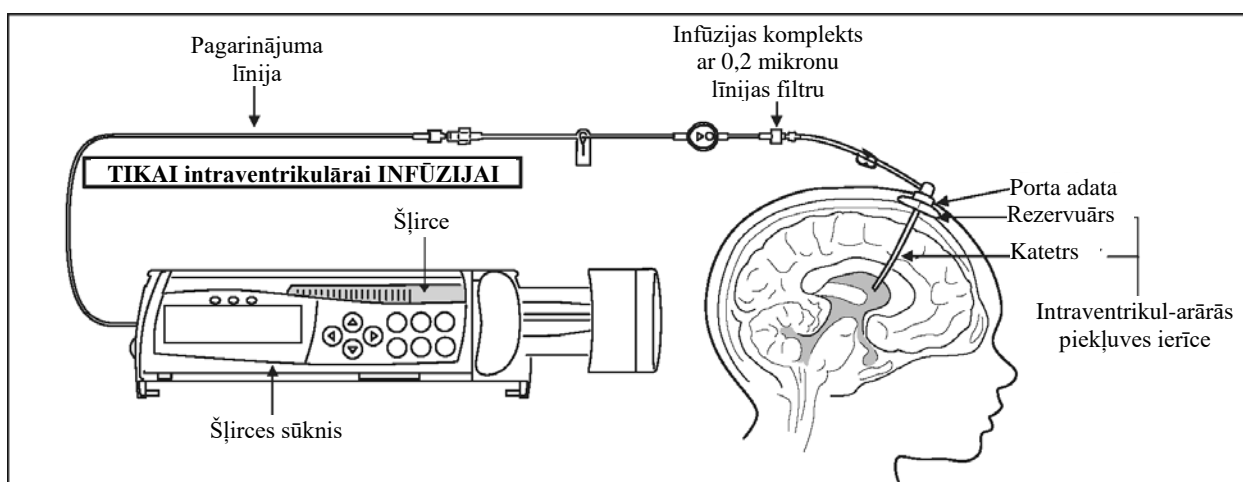
Brineura ievada smadzeņu šķīdumā ar infūziju caur ķirurģiski implantētu rezervuāru un katetru (intracerebroventrikulārās piekļuves ierīce). Intracerebroventrikulārās piekļuves ierīce ir jāimplantē pirms pirmās infūzijas. Implantētajai intracerebroventrikulārās piekļuves ierīcei ir jābūt piemērotai terapeitiskai zāļu ievadīšanai galvas smadzeņu ventrikulos.

Pēc Brineura infūzijas ar aprēķināto skalošanas šķīduma daudzumu ir jāizskalo infūzijas piederumi, ieskaitot intracerebroventrikulārās piekļuves ierīci, lai pilnībā ievadītu zāles un saglabātu intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces caurlaidību (skatīt 6.6. apakšpunktu). Brineura un skalošanas šķīduma flakoni pirms ievadīšanas ir jāatkausē. Zāļu un skalošanas šķīduma infūzijas ātrums ir 2,5 ml/stundā. Kopējais infūzijas laiks, ieskaitot zāļu un nepieciešamo skalošanas šķīdumu, ir aptuveni 2 līdz 4,5 stundas atkarībā no devas un ievadītā tilpuma.

Brineura intracerebroventrikulāra infūzija

Ievadiet Brineura **pirms** skalošanas šķīduma.

1. Marķējiet infūzijas līniju ar uzrakstu „tikai intracerebroventrikulārai infūzijai”.
2. Pievienojiet šļirci, kas satur Brineura, pie pagarinājuma līnijas, ja tā tiek lietota. Pretējā gadījumā pievienojiet šļirci pie infūzijas komplekta. Infūzijas komplektam ir jābūt aprīkotam ar 0,2 μm līnijas filtru. Skatīt 1. attēlu.
3. Uzpildiet infūzijas piederumus ar Brineura.
4. Apskatiet skalpu, vai nav vērojamas pazīmes, ka intracerebroventrikulārās piekļuves ierīcei ir sūce vai defekts, un vai nav infekcijas pazīmes. Neievadiet Brineura, ja ir akūta intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces sūce, ierīces kļūme vai ar ierīci saistīta infekcija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).
5. Ar aseptisku metodi sagatavojiet skalpu intracerebroventrikulārai infūzijai atbilstoši iestādes aprūpes standartiem.
6. Ievadiet porta adatu intracerebroventrikulārās piekļuves ierīcē.
7. Pievienojiet atsevišķu tukšu sterilu šļirci (ne lielāku par 3 ml) porta adatai. Ievelciet 0,5 ml – 1 ml smadzeņu šķidruma, lai pārbaudītu intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces caurlaidību.
- **Neievadiet smadzeņu šķidrumu atpakaļ intracerebroventrikulārās piekļuves ierīcē.** Smadzeņu šķidruma paraugi ir regulāri jānosūta infekcijas monitoringam (skatīt 4.4. apakšpunktu).
8. Pievienojiet infūzijas komplektu porta adatai (skatīt 1. attēlu).
- Nostipriniet piederumus atbilstoši iestādes aprūpes standartiem.
9. Novietojiet šļirci, kas satur Brineura, šļirces sūknī un ieprogrammējiet sūkni ievadīt infūziju ar ātrumu 2,5 ml stundā.
- Ieprogrammējiet sūkni izdot skaņas brīdinājumu uz visjutīgākajiem spiediena, ātruma un tilpuma ierobežojumu iestatījumiem. Sīkāku informāciju skatīt šļirces sūkņa ražotāja ekspluatācijas rokasgrāmatā.
- **Neievadīt kā bolus vai manuālu injekciju.**
10. Uzsāciet Brineura infūziju ar ātrumu 2,5 ml stundā.
11. Periodiski apskatiet infūzijas sistēmu infūzijas laikā, lai pamanītu sūces vai ievadīšanas kļūmi.
12. Pēc infūzijas beigām pārliecinieties, ka „Brineura” šļirce šļirces sūknī ir tukša. Atvienojiet un noņemiet tukšo šļirci no sūkņa un atvienojiet no caurulītēm. Izmetiet tukšo šļirci atbilstoši vietējām prasībām.



1. attēls: Infūzijas sistēmas uzstādīšana

Skalošanas šķīduma intracerebroventrikulārā infūzija

Ievadiet pievienoto skalošanas šķīdumu **pēc** Brineura infūzijas beigām.

1. Pievienojiet šļirci, kas satur aprēķināto skalošanas šķīduma tilpumu, pie infūzijas piederumiem (skatīt 6.6. apakšpunktu).
2. Ievietojiet šļirci, kas satur skalošanas šķīdumu, šļirces sūknī un ieprogrammējiet sūknī ievadīt šķīdumu ar ātrumu 2,5 ml stundā.
 - Ieprogrammējiet sūknī izdot skaņas brīdinājumu uz visjutīgākajiem spiediena, ātruma un tilpuma ierobežojumu iestatījumiem. Sīkāku informāciju skatīt šļirces sūkņa ražotāja ekspluatācijas rokasgrāmatā.
 - **Neievadīt kā bolus vai manuālu injekciju.**
3. Uzsāciet skalošanas šķīduma infūziju ar ātrumu 2,5 ml stundā.
4. Periodiski apskatiet infūzijas piederumus infūzijas laikā, lai pamanītu sūces vai ievadīšanas kļūmi.
5. Pēc infūzijas beigām pārlicinieties, ka „skalošanas šķīduma” šļirce šļirces sūknī ir tukša. Atvienojiet un noņemiet tukšo šļirci no sūkņa un atvienojiet no infūzijas līnijas.
6. Noņemiet porta adatu. Viegli piespiediet un apsaitējiet infūzijas vietu atbilstoši iestādes aprūpes standartiem.
7. Infūzijas piederumus, adatas, neizmantotos šķīdumus un citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ieteikumus par Brineura un skalošanas šķīduma sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Dzīvību apdraudoša anafilaktiska reakcija pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, ja atkārtota zāļu ievadīšana ir nesekmīga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CLN2 pacienti ar ventrikulo-peritoneāliem šuntiem.

Brineura nedrīkst ievadīt, ja ir pazīmes par akūtu intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces sūci, ierīces bojājumu vai ar ierīci saistītu infekciju (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar ierīci saistītās komplikācijas

Brineura ir jāievada, izmantojot aseptisko tehniku, lai samazinātu infekcijas risku Ar intracerebroventrikulārās piekļuves ierīci saistītās infekcijas, tostarp subklīniskas infekcijas un meningīts, ir novērotas pacientiem, kuri ārstēti ar Brineura (skatīt 4.8. apakšpunktu). Meningītam var būt šādi simptomi: drudzis, galvassāpes, sprandas stīvums, jutīgums pret gaismu, slikta dūša, vemšana un garīgā stāvokļa izmaiņas. Smadzeņu šķidruma paraugi ir regulāri jānosūta pārbaudēm, lai noteiktu subklīniskas ierīces infekcijas. Klīniskajos pētījumos tika ievadītas antibiotikas, intracerebroventrikulārās piekļuves ierīce tika nomainīta, un tika turpināta ārstēšana ar Brineura.

Veselības aprūpes speciālistiem pirms katras infūzijas ir jāpārbauda skalps, lai noteiktu, vai āda nav bojāta, un pārlicinātos, ka intracerebroventrikulārās piekļuves ierīce ir darba kārtībā. Ierīces sūces un ierīces bojājumu biežas pazīmes ir skalpa pietūkums, eritēma, šķidruma ekstravazācija vai skalpa izspiešanās vietā ap intracerebroventrikulārās piekļuves ierīci vai virs tās. Tomēr šīs pazīmes var arī rasties saistībā ar infekcijām, kas attiecināmas uz ierīci.

Pirms Brineura infūzijas uzsākšanas ir jāveic infūzijas vietas un caurlaidības pārbaude, lai noteiktu intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces sūci un/vai bojājumu (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Ar ierīci saistīto infekciju pazīmes un simptomi var nebūt acīmredzami, tāpēc smadzeņu šķidruma paraugi ir regulāri jānosūta uz pārbaudēm, lai noteiktu subklīniskas ierīces infekcijas. Var būt nepieciešama konsultācija ar neiroķirurgu, lai apstiprinātu ierīces nevainojamo stāvokli. Ārstēšana ar Brineura ir jāpārtrauc, ja ir notikusi ierīces kļūme, un pirms sekojošām infūzijām var būt nepieciešama piekļuves ierīces nomaiņa.

Intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces rezervuāra materiālu īpašību pasliktināšanās rodas pēc ilgstošas lietošanas atbilstoši sākotnējiem rezultātiem stenda pārbaudēs un novērotajam klīniskajos pētījumos ar aptuveni 4 gadus ilgu lietošanu. Divos klīniskajos gadījumos intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces neuzrādīja bojājumu pazīmes infūzijas laikā; tomēr pēc izņemšanas ierīču materiālu īpašību pasliktināšanās bija acīmredzama un atbilstoša datiem no intracerebroventrikulārās piekļuves ierīču stenda pārbaudēm. Piekļuves ierīces tika nomainītas, un pacienti atsāka ārstēšanu ar Brineura.

Piekļuves ierīces nomaiņa ir jāapsver, pirms ir sasniegta 4 gadus ilga Brineura regulāra lietošana, tomēr vienmēr ir jānodrošina, ka intracerebroventrikulārās piekļuves ierīce tiek lietota atbilstoši attiecīgās medicīnas ierīces ražotāja nosacījumiem.

Ar intracerebroventrikulārās piekļuves ierīci saistīto komplikāciju gadījumā skatiet ražotāja marķējumu, lai saņemtu turpmākos norādījumus.

Pacientiem, kam ir tieksme uz komplikācijām no intracerebroventrikulāro zāļu ievadīšanas, ieskaitot pacientus ar obstruktīvo hidrocefālu, ir jāievēro piesardzība.

Klīniskā un laboratoriskā novērošana

Pirms infūzijas uzsākšanas, periodiski infūzijas laikā un pēc infūzijas veselības aprūpes iestādē ir jānovēro vitalās pazīmes. Pēc infūzijas beigām klīniski jānovērtē pacienta stāvoklis un var būt nepieciešams veikt novērošana ilgāku laiku, ja klīniski ieteikts, it īpaši pacientiem, kuri jaunāki par 3 gadiem.

Infūzijas laikā pacientiem ar bradikardiju, sirds vadīšanas traucējumiem vai strukturālu sirds slimību ir jāveic novērošana ar elektrokardiogrammu (EKG), jo dažiem pacientiem ar CLN2 slimību var attīstīties vadīšanas traucējumi vai sirds slimība. Pacientiem ar normālu sirds stāvokli 12 novadījumu EKG novērtējumi ir jāveic reizi 6 mēnešos.

Smadzeņu šķidruma paraugi ir regulāri jānosūta pārbaudēm, lai noteiktu subklīniskas ierīces infekcijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Anafilaktiskas reakcijas

Lietojot Brineura, ziņots par anafilaktiskām reakcijām. Piesardzības nolūkos Brineura ievadīšanas laikā ir jābūt viegli pieejamam piemērotam medicīniskajam atbalstam. Ja rodas anafilaktiskas reakcijas, infūzija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša ārstēšana. Infūzijas laikā un pēc tās pacienti rūpīgi jānovēro. Ja rodas anafilakse, ir jāievēro piesardzība, veicot atkārtotu ievadīšanu.

Nātrija un kālija saturs

Šīs zāles satur 17,4 mg nātrija katrā Brineura un skalošanas šķīduma flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,87 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

Pediatriskā populācija

Ir pieejami ierobežoti dati pacientiem ar progresējušu slimību ārstēšanas uzsākšanas brīdī, un nav pieejami klīniskie dati par bērniem, kuri jaunāki par 1 gadu. Jaundzimušajiem var būt pazemināta hematoencefaliskās barjeras integritāte. Bērniem, kuri jaunāki par 3 gadiem, palielinātā zāļu iedarbība perifērijā nebija saistīta ar skaidrām izmaiņām drošuma profilā (skatīt 4.8., 5.2. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Cerliponāze alfa ir rekombinants cilvēka proteīns un tā sistēmiskā iedarbība ir ierobežota intracerebroventrikulāras ievades dēļ, tāpēc ir mazticams, ka varētu notikt mijiedarbība starp cerliponāzi alfa un zālēm, kas tiek metabolizētas ar citohroma P450 enzīmiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par cerliponāzes alfa lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Dzīvnieku reproduktivitātes pētījumi ar cerliponāzi alfa nav veikti. Nav zināms, vai cerliponāze alfa var radīt kaitējumu embrijam, ievadot to grūtniecības laikā, un nav zināms, vai tas var ietekmēt reproduktīvās spējas. Brineura ievadīšanu grūtniecības laikā drīkst veikt tikai tad, ja pēc tā ir absolūta vajadzība.

Barošana ar krūti

Informācija par cerliponāzes alfa/metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav pietiekama. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar Brineura barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Ar cerliponāzi alfa nav veikti fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem vai cilvēkiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par cerliponāzes alfa ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Šajā apakšpunktā aprakstītā nevēlamās blakusparādības tika izvērtētas 38 pacientiem ar CLN2 slimību, kuri klīniskajos pētījumos līdz pat 309 nedēļu ilgi vai pēcreģistrācijas periodā saņēma vismaz vienu Brineura devu. Visbiežākās (>20%) nevēlamās blakusparādības, kādas novēroja Brineura klīniskajos pētījumos, iekļāva drudzi, konvulsijas, zemu proteīnu līmeni smadzeņu šķidrumā, novirzes EKG rādītājos, vemšanu, problēmas ar adatu, ar ierīci saistītas infekcijas un paaugstinātu jutību. Nevienam pacientam nevēlamo notikumu dēļ ārstēšana netika pārtraukta.

Nvēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Zemāk uzskaitītās novērotās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmai un biežumam un definētas šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula: Ar Brineura novēroto nevēlamo blakusparādību biežums

MedDRA orgānu sistēma	MedDRA ieteiktais termins	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Ar ierīci saistītās infekcijas ^a Meningīts	Ļoti bieži Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība Anafilaktiska reakcija	Ļoti bieži Bieži
Psihiskie traucējumi	Aizkaitinātība	Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Konvulsiju gadījumi ^b Galvassāpes Smadzeņu šķidruma pleocitoze	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži
Sirds funkcijas traucējumi	Bradikardija	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vemšana Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi Nātrene	Bieži Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Pireksija ^c Nervozitāte Kairinājums medicīniskās ierīces vietā	Ļoti bieži Bieži Bieži
Izmeklējumi	Paaugstināts proteīnu līmenis smadzeņu šķidrumā Novirzes EKG rādītājos Samazināts proteīnu līmenis smadzeņu šķidrumā	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži
Ar ārstniecības līdzekli saistītas problēmas	Problēma ar ierīci: Ierīces sūce Problēmas ar adatu ^d Ierīces darbības traucējumi Ierīces oklūzija ^e Ierīces salūšana Ierīces izkustēšanās no vietas ^f	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Bieži Nav zināms

^a*Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermis*

^bAtoniski krampji, kloniskas konvulsijas, pēkšņi kritieni, epilepsija, ģeneralizēti toniski-kloniski krampji, miokloniska epilepsija, parciāli krampji, mazās lēkmes epilepsija, krampji, krampju klasteris un *status epilepticus*

^cPireksija apvienoti ietver ieteiktos terminus “pireksija” un “paaugstināta ķermeņa temperatūra”

^dInfūzijas adatas izkustēšanās

^eKatetra plūsmas obstrukcija

^fIerīces izkustēšanās nenotika klīniskajos pētījumos

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Konvulsijas

Konvulsijas ir bieža CLN2 slimības izpausme un ir sagaidāms, ka tās būs šajā populācijā. Klīniskajos pētījumos 31 pacientam no 38 (82%), kuri saņēma cerliponāzi alfa, novēroja notikumu, kas atbilda standartizētam MedDRA konvulsiju vaicājumam. Visbiežāk ziņotie konvulsiju gadījumi ietvēra krampjus, epilepsiju un ģeneralizētus toniski-kloniskus krampjus. Kopā 4% no visiem konvulsiju notikumiem tika uzskatīti par saistītiem ar cerliponāzi alfa un bija vieglas līdz smagas pakāpes, 1.–4. pakāpes pēc CTCAE skalas. Konvulsijas tika novērstas ar standarta pretkonvulsiju terapijām, un neizraisīja Brineura ārstēšanas pārtraukšanu.

Paaugstināta jutība

Paaugstināta jutība tika ziņota 19 pacientiem no 38 (50%), kuri tika ārstēti ar Brineura. Smagas (3. pakāpes pēc CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events* skalas) paaugstinātas jutības reakcijas notika 6 pacientiem un neviens pacients nepārtrauca ārstēšanu. Paaugstinātas jutības reakcijas tika ziņotas 5 pacientiem no 8 (63%) < 3 gadu vecuma, ja salīdzina ar 14 pacientiem no 30 (47%) ≥ 3 gadiem. Visbiežākā izpausme ietvēra pireksiju ar vemšanu, pleocitozi un aizkaitinātību, kas nav atbilstoša klasiskai imūnsistēmas mediētai paaugstinātai jutībai. Šīs nevēlamās

blakusparādības tika novērotas Brineura infūzijas laikā vai 24 stundas pēc tās, un tās netraucēja ārstēšanu. Simptomi izzuda pēc kāda laika vai arī ievadot pretzudža līdzekļus, antihistamīnus un/vai glikokortikosteroīdus.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Informācija nav pieejama.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi gremošanas traktu un vielmaiņu ietekmējošie līdzekļi, enzīmi, ATK
kods: A16AB17.

Darbības mehānisms

Cerliponāze alfa ir cilvēka tripeptidil-peptidāzes-1 (rhTPP1) rekombinantā forma. Cerliponāze alfa ir proteolītisks neaktīvs proenzīms (zimogēns), kas tiek aktivizēts lizosomās. Mērķa šūnas uzņem cerliponāzi alfa un pārvieto to uz lizosomām ar katjonu neatkarīgo mannīta-6-fosfāta receptoru (CI-MPR, ko sauc arī par M6P/IGF2 receptoru). Cerliponāze alfa glikozilācijas profils izraisa pastāvīgu uzņemšanu šūnās un nonākšanu lizosomās, kur tas tiek aktivizēts.

Aktivētais proteolītiskais enzīms (rhTPP1) no mērķa proteīna N-gala atšķeļ tripeptīdus bez zināma substrāta specifiskuma. Nepietiekams TPP1 līmenis izraisa CLN2 slimību, kas noved pie neurodeģenerācijas, neiroloģisko funkciju zuduma un nāves bērnībā.

Imūngenitāte

Antivielas pret zālēm (ADA – *anti-drug antibodies*) serumā un smadzeņu šķidrumā parasti tika konstatētas ļoti bieži. Netika novēroti pierādījumi par ADA ietekmi uz farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu. Tomēr dati ir ierobežoti.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Brineura drošums un efektivitāte tika izvērtēta trīs atklātos klīniskajos pētījumos, kuros kopumā piedalījās 38 pacienti ar CLN2 slimību, vecumā no 1 līdz 9 gadiem sākumstāvoklī, salīdzinot ar neārstētiem pacientiem ar CLN2 slimību no dabiskās vēstures datubāzes (dabiskās vēstures kontrolgrupa). Šajos pētījumos izmanto motorikas un valodas sfērām paredzēto slimībai specifiskās klīniskā vērtējuma apvienoto skalu (skatīt 3. tabulu), lai novērtētu slimības progresēšanu (skatīt CLN2 klīniskā novērtējuma skalas ML rezultātu). Katra sfēra aptver rezultātu no 3 (vispārīgi normāls) līdz 0 (izteikti traucējumi), ar kopējo iespējamo rezultātu 6, vienību samazinājumam atbilstot kritiskajiem notikumiem iepriekš iegūto staigāšanas un valodas funkciju zaudēšanā.

3. tabula: Motorās valodas rezultāts - CLN2 klīniskā novērtējuma skala

Sfēra	Rezultāts	Novērtējums
Motorika	3	Vispārīgi normāla gaita. Nav izteiktas ataksijas, nav patoloģisku kritienu.
	2	Neatkarīga gaita, ko definē spēja noiet bez atbalsta 10 soļus. Būs acīmredzama nestabilitāte, un var būt neregulāri kritieni.
	1	Vajadzīga ārēja palīdzība staigāšanai vai arī spēj tikai rāpot.
	0	Vairs nespēj staigāt vai rāpot.
Valoda	3	Acīmredzami normāla valoda. Saprātīga un vispārīgi atbilstoša vecumam. Vēl nav novērota pasliktināšanās.
	2	Valoda ir kļuvusi atpazīstami ar novirzi no normas: daži saprātīgi vārdi, var veidot īsus teikumus, lai nodotu idejas, lūgumus vai vajadzības. Šis rezultāts apzīmē pasliktinājumu no iepriekš sasniegtās spējas līmeņa (no individuālā maksimuma, ko sasniedza bērns).
	1	Ar grūtībām saprotams. Daži saprātīgi vārdi.
	0	Nav saprātīgu vārdu vai vokalizācijas.

Pivotālajā pētījumā 190-201 pavisam 24 pacienti vecumā no 3 līdz 9 gadiem sākumstāvoklī tika ārstēti ar Brineura, reizi divās nedēļās ievadot 300 mg. 23 pacienti no tiem tika ārstēti 48 nedēļas (1 pacients izstājās pēc 1 nedēļas, jo nespēja turpināt veikt pētījuma procedūras). Vidējais sākumstāvokļa ML rezultāts bija 3,5 (standartnovirze (SN) bija 1,20) ar diapazonu no 1 līdz 6; netika pētīts neviens pacients ar progresējušu slimību (iekļaušanas kritērijs: viegli vai mēreni progresējuši CLN2 slimība).

Kopumā 20 pacientiem no 23 (87%), kuri saņēma Brineura 48 nedēļas, nebija neatgriezenisks 2 punktu samazinājums, ja salīdzina ar 2 punktiem atbilstoši 48 nedēļu laiku paredzamajam termiņam neārstētajā pacientu populācijā ($p=0,0002$, binomiāls tests, pieņemot $p_0 = 0,50$). Pavisam 15 no 23 pacientiem (65%) uzrādīja vispārējo nepasliktināšanos ML rezultātā neatkarīgi no sākumstāvokļa rādītāja, un 2 no šiem 15 pacientiem rezultāts palielinājās par vienu punktu ārstēšanas perioda laikā. Pieciem pacientiem novēroja viena punkta samazināšanos, un 3 pacientiem novēroja 2 punktu samazināšanos.

Visi 23 pacienti pabeidza pētījumu 190-201 un turpināja pagarinājuma pētījumu 190-202, kurā pacienti tika ārstēti ar Brineura 300 mg reizi divās nedēļās kopumā 288 nedēļas. Efektivitātes rezultāti no pētījumiem 190-201 un 190-202 tika apkopoti un salīdzināti ar dabiskās vēstures kontrolgrupu, kas ietvēra pacientus, kuri atbilda iekļaušanas kritērijiem pētījumos 190-201 un 190-202. Laika mediāna līdz neatgriezeniskam 2 punktu samazinājumam vai ML 0 rezultātam pacientiem, kuri tika ārstēti ar Brineura ($N=23$) bija 272 nedēļas, salīdzinot ar 49 nedēļām dabiskās vēstures kontrolgrupā ($N=42$) (risks koeficients 0,14, 95% TI, no 0,06 līdz 0,33; $p < 0,0001$). Laika mediāna līdz ML 0 rezultātam, atzīmējot jebkādu spēju zudumu staigāt un komunicēt, netika sasniegts pacientu, kuri ārstēti ar Brineura, grupā, ja salīdzina ar 109 nedēļām starp dabisko vēstures kontrolgrupu (risks koeficients 0,01, 95% TI, no 0,00 līdz 0,08; $p < 0,0001$).

Pētnieciskās dzīvildzes analīze uzrādīja, ka paredzamā nāves vecuma mediāna dabiskajai vēstures kontrolgrupa bija 10,4 gadi; 95% TI, no 9,5 līdz 12,5 gadiem. Pētījuma laikā ar Brineura ārstētiem pacientiem par nāves gadījumiem netika ziņots, vecuma mediāna (min., maks.) pēdējā novērtējumā bija 10,3 (7,8, 13,1) gadi ($N=23$).

Vidējais pasliktināšanās ātrums pacientiem, kuri tika ārstēti ar Brineura, ievadot 300 mg reizi divās nedēļās, bija 0,38 punkti 48 nedēļu laikā. Salīdzinot ar paredzamo pasliktināšanās ātrumu dabiskajā vēsturē 2,13 punkti 48 nedēļās, pētījuma rezultāti bija statistiski nozīmīgi ($p < 0,0001$) (skatīt 4. tabulu). Novērotā ārstēšanas efektivitāte tika uzskatīta par klīniski būtiski, ņemot vērā neārstētas CLN2 slimības dabisko vēsturi.

4. tabula: 0 līdz 6 punktu motorikas-valodas CLN2 klīniskās vērtēšanas skala: pasliktināšanas ātrums 48 nedēļu laikā (ārstēšanai paredzētā (ITT – *Intent to Treat*) populācija)

Pasliktināšanas ātrums (punkti/48 nedēļas) ^a	190-201/202 dalībnieki Kopumā (n = 23)	Dabiskā vēstures kontrolgrupa (n=42)	p vērtība ^b
Vidēji (SN)	0,38 (0,499) ^c	2,13 (0,952) ^c	<0,0001
Mediāni	0,30	2,08	
Min., maks.	0,00; 2,18	0,45; 4,27	
95% TI robežas	0,16; 0,59	1,84; 2,43	

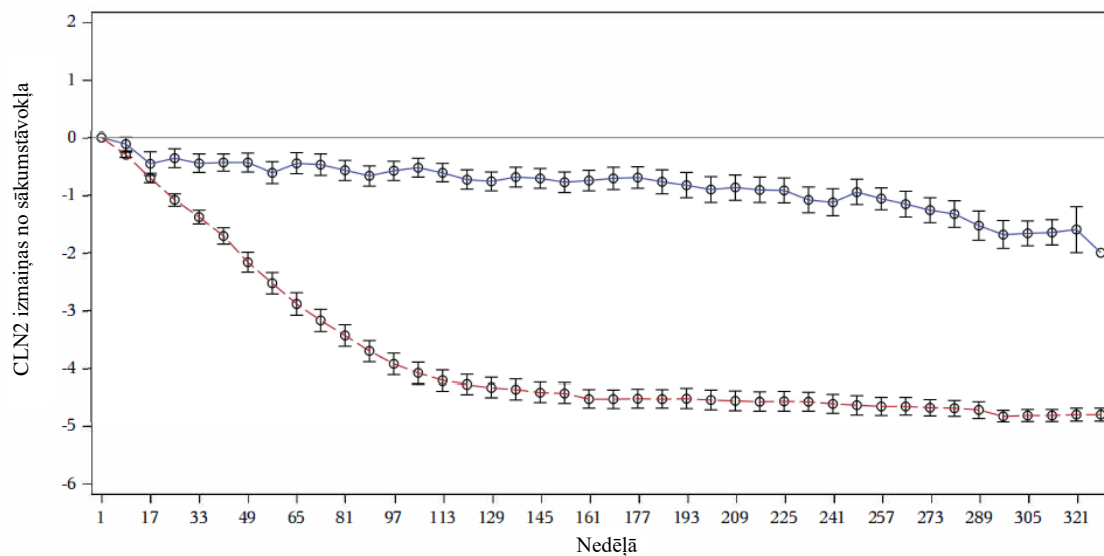
^a Pacienta pasliktināšanās ātrums 48 nedēļu periodā: (sākumstāvokļa CLN2 rezultāts – pēdējais CLN2 rezultāts) / (laiks, kas pagājis 48 nedēļu vienībās)

^b p vērtība ir balstīta uz 1 parauga T-testu, salīdzinot pasliktināšanās ātrumu ar vērtību 2

^c Pozitīvs skaitlis norāda uz klīnisko pasliktināšanos; negatīvs skaitlis norāda uz klīnisko uzlabošanos

Paredzamās vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Brineura, salīdzinot ar dabiskās vēstures kontrolgrupu (N=42 pacienti), uzrādīja slimības progresēšanas pavājināšanos un ārstēšanas efekta noturīgumu līdz pēdējam novērtējumam (321. nedēļa) (skatīt 2. attēlu).

2. attēls: vidējā izmaiņa no sākumstāvokļa 0-6 punktu motorās valodas rezultātam (dabiskās vēstures kontrolgrupa salīdzinājumā ar pacientiem, kuri ārstēti ar Brineura, 300 mg reizi divās nedēļās)



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
 Dabiskā vēsture N: 42 42 42 40 39 37 36 34 34 32 30 29 26 25 23 22 20 19 17 15 14 14

Vertikālās joslas parāda vidējās vērtības standartklūdu
 Nepārtrauktā līnija: klīniskie pētījumi 190-201 un 190-202
 Pārtrauktā līnija: 190-901 dabiskās vēstures kontrolgrupa

MR attēlveides volumetrijas mērījumi uzrāda samazinātu zuduma ātrumu.

Pētījumā 190-203 kopumā 14 pacienti ar CLN2 slimību vecumā no 1 līdz 6 gadiem sākumstāvoklī (8 no 14 jaunāki par 3 gadiem) tika ārstēti ar Brineura līdz 142,6 nedēļām (1 pacients atteicās, tā vietā izvēlējās saņemt ārstēšanu komerciāli) un ar drošuma apsekošanu līdz 24 nedēļām. Vidējais (SN) sākumstāvokļa ML rezultāts bija 4,6 (1,69) ar diapazonu no 1 līdz 6.

Ar Brineura ārstētie pacienti tika saskaņoti ar dabiskās vēstures salīdzinātājiem, balstoties uz vecumu, CLN2 motorās valodas rezultātu un apkopoto genotipu. Vidējais (\pm SN) pasliktināšanās ātrums uz ML skalas bija 0,15 (0,243) punkti 48 nedēļās atbilstošajiem pacientiem, kuri ārstēti ar Brineura (N=12) un 1,30 (0,857) punkti 48 nedēļās atbilstošajiem dabiskās vēstures salīdzinātājiem (N=29). Pastāvēja vidējā atšķirība 1,15 punkti (SE 0,174), 95% TI 0,80, 1,50 punkti pasliktināšanās ātrumā starp grupām; $p < 0,0001$).

Laika mediāna līdz neatgriezeniskam 2 punktu samazinājumam vai rezultāts 0 pacientiem, kuri tika ārstēti ar Brineura, tika sasniegts pēdējā novērtējumā (169. nedēļa) salīdzinājumā ar 103 nedēļām starp dabiskās vēstures salīdzinātājiem (risika koeficients 0,091; 95% TI, 0,021, 0,393; $p < 0,0001$). Laika mediāna līdz ML rezultātam 0 netika sasniegts pacientiem, kuri ārstēti ar Brineura, ja salīdzina ar 163 nedēļām starp atbilstošajiem dabiskās vēstures salīdzinātājiem (risika koeficients, 0,00; 95% TI, 0,00, 0,00; $p=0,0032$). Kopumā 10 no 12 (83%) ārstētajiem pacientiem bija mazāk nekā 2 punktu samazinājums uz ML skalas no sākumstāvokļa līdz pēdējai novērtēšanai. Astoņi pacienti (67%) neuzrādīja klīnisku progresu uz ML skalas, divi (17%) zaudēja vienu punktu un 2 (17%) zaudēja 2 punktus. Neviens ārstētais pacients nesasniedza ML nulles rezultātu salīdzinājumā ar 10 no 29 (34%) atbilstošajiem dabiskās vēstures salīdzinātājiem.

Pacientiem līdz 3 gadiem vidējais (SN) pasliktināšanās ātrums uz ML skalas bija 0,04 (0,101) punkti 48 nedēļās atbilstošajiem ārstētajiem pacientiem (N=8) salīdzinājumā ar 1,09 (0,562) punktiem 48 nedēļās atbilstošajiem dabiskās vēstures salīdzinātājiem (N=20) (atšķirība 1,05 punkti; $p < 0,0001$). Septiņiem no ārstētajiem pacientiem līdz 3 gadu vecumam ar ML rezultātu 6 sākumstāvoklī tika uzturēts ML rezultāts 6 pēdējā mērītajā laika punktā, kas ietver vispārīgi normālu gaitu un valodu. Trim no 7 pacientiem turpmāk nebija neviena cita CLN2 slimības simptoma 145. nedēļā, kā novērtēts ar CLN2 novērtējuma skalu, smadzeņu attēldiagnostiku un nevēlamām blakusparādībām, bet visi atbilstošie salīdzinātāji bija kļuvuši simptomātiski. Šajā populācijā ar Brineura ārstētie pacienti uzrādīja kavētu slimības sākumu.

Reģistrācija „izņēmuma kārtā”

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Cerliponāzes alfa farmakokinētika tika izvērtēta pacientiem ar CLN2 slimību, kuri saņēma 300 mg intracerebroventrikulāras infūzijas aptuveni 4,5 stundu laikā reizi divās nedēļās.

Visi farmakokinētiskie parametri bija līdzīgi pēc sākotnējās infūzijas 1. dienā un sekojošām infūzijām 5. nedēļā un 13. nedēļā, liecinot, ka nenotiek novērojama cerliponāzes alfa uzkrāšanās vai no laika atkarīga farmakokinētikas smadzeņu šķidrumā vai plazmā, ievadot 300 mg reizi divās nedēļās. Farmakokinētiskie rādītāji smadzeņu šķidrumā tika novērtēti 17 pacientiem un apkopoti 5. tabulā zemāk. Cerliponāzes alfa farmakokinētika plazmā tika novērtēta 13 pacientiem, un tikai noteikts mediānais T_{max} 12 stundas (kopš infūzijas sākuma), vidējais C_{max} 1,39 $\mu\text{g/ml}$ un vidējais AUC_{0-t} 24,1 $\mu\text{g}\cdot\text{stunda/ml}$. Netika novērota seruma vai smadzeņu šķidruma ADA iedarbība attiecīgi uz plazmas vai smadzeņu šķidruma farmakokinētiku.

5. tabula: Farmakokinētiskās īpašības pēc pirmās 300 mg cerliponāzes alfa intracerebroventrikulārās infūzijas (aptuveni 4 stundu ilgumā) smadzeņu šķidrumā

Rādītājs	Smadzeņu šķidrums (N = 17) Vidēji (SN)
T _{max} *, h	4,50 [4,25; 5,75]
C _{max} , µg/ml	1 490 (942)
AUC _{0-t} , µg-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} izteikts kā laiks kopš ~4 stundu ilgās infūzijas sākuma un uzrādīts kā mediāna [min.; maks.], un noteikts pirmajā parauga ņemšanas laika punktā pēc infūzijas

Izkliede

Aprēķinātais cerliponāzes alfa izklijes tilpums pēc 300 mg (V_z = 435 ml) intracerebroventrikulārās infūzijas pārsniedz parasto smadzeņu šķidrums tilpumu (100 ml), kas liek domāt par izplatību audos ārpus smadzeņu šķidrums. Liela smadzeņu šķidrums/plazmas attiecība C_{max} un AUC_{0-t} (attiecīgi aptuveni 1 000 un 400) liecina, ka lielākā daļa ievadītās cerliponāzes alfa paliek lokalizēta centrālajā nervu sistēmā. Nav sagaidāms, ka intracerebroventrikulāra cerliponāzes alfa ievadīšana izraisīs terapeitisku koncentrāciju acī, jo ir ierobežota piekļuve no smadzeņu šķidrums uz skartajām tīklenes šūnām un asins-tīklenes barjeras dēļ.

Eliminācija

Cerliponāze alfa ir proteīns, un ir sagaidāms, ka to metaboliski sašķels peptīdu hidrolīzes ceļā. Tāpēc nav sagaidāms, ka aknu funkcija ietekmēs cerliponāzes alfa farmakokinētiku.

Cerliponāzes alfa renālā eliminācija tiek uzskatīta par nelielu klīrensa ceļu.

Pediātriskā populācija no 0 līdz 3 gadiem

Pediātriskie CLN2 pacienti vecumā no 1 līdz < 2 gadiem (n=2) un no 2 līdz < 3 gadiem (n=6) saņēma cerliponāzes alfa atbilstoši ieteiktajam pediātriskajam devu režīmam līdz 144 nedēļām. Iedarbība cerebrospinālajā šķidrums bija diapazonā, ko raksturo kā drošu un efektīvu pivotālā pētījumā. Iedarbība plazmā jaunākiem pacientiem bija augstāka nekā diapazons, kas raksturīgs pivotālā pētījumā, tomēr lielāka iedarbība plazmā netika saistīta ar skaidrām izmaiņām drošuma profilā. Pacientiem līdz 1 gadam nav farmakokinētisko datu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ierobežoti preklīniskie dati par cerliponāzes alfa drošumu tika iegūti no vienas devas toksicitātes pētījumiem ar pērtiķiem un atkārtotu devu pētījumiem ar takšu šķirnes suņiem ar klasisko vēlīno infantīlo 2. tipa neironu ceroīdo lipofuscinozi. Šis slimības modelis galvenokārt tika izmantots, lai izpētītu cerliponāzes alfa farmakodinamiskās un farmakokinētiskās īpašības, bet tā mērķis bija arī izvērtēt vielas toksicitāti. Tomēr rezultāti, kas iegūti šajos pētījumos ar takša šķirnes suņiem, nevar uzticami paredzēt drošumu cilvēkiem, jo cerliponāzes alfa infūziju režīms bija atšķirīgs un ļoti mainīgs pat vienā pētījumā, jo bija grūtības ar ievietotā katetra sistēmu un nozīmīgām paaugstinātas jutības reakcijām. Turklāt šie pētījumi ietvēra arī ļoti mazu skaitu dzīvnieku, vairums tika pārbaudīti vienas devas grupā, un nebija atbilstošas kontroles. Neklīniskā izstrāde nav pārliecinoša attiecībā uz cerliponāzes alfa klīnisko drošumu. Genotoksicitātes, kancerogenitātes un reproduktīvās toksicitātes izpēte nav veikta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Brineura šķīdums infūzijām un skalošanas šķīdums

Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hlorīds
Kālija hlorīds
Magnija hlorīda heksahidrāts
Kalcija hlorīda dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Atkausēts Brineura un skalošanas šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Zāles drīkst ievilkt tikai no neatvērtiem flakoniem tieši pirms lietošanas. Ja tūlītēja izmantošana nav iespējama, neatvērtie Brineura vai skalošanas šķīduma flakoni ir jāuzglabā ledusskapī (2 °C–8 °C temperatūrā) un jāizlieto 24 stundu laikā.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte atvērtiem flakoniem ir pierādīta līdz 12 stundām istabas temperatūrā (19 °C–25 °C). No mikrobioloģijas viedokļa, atvērti flakoni vai šļircēs esošās zāles ir jāizmanto nekavējoties. Ja zāles netiek izmantotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt saldētavā vertikāli (-25°C līdz -15°C).
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Flakonu transportēšana

Transportēt un izplatīt sasaldētu (-85 °C līdz -15 °C).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Brineura šķīdums infūzijām un skalošanas šķīdums

Flakons (I klases stikls) ar aizbāzni (butilgumija) ar fluropolimēra apvalku, noņemams vāciņš (polipropilēns) un fiksējoša blīve (alumīnijs). Brineura flakonam ir zaļš noņemams vāciņš, un skalošanas šķīduma flakonam ir dzeltens noņemams vāciņš.

Iepakojuma lielums:

Katrā iepakojumā ir divi flakoni, kas katrs satur 150 mg cerliponāzes alfa / 5 ml šķīduma infūzijām, un viens flakons, kas satur 5 ml skalošanas šķīduma.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Brineura ir jāievada ar infūzijas piederumiem, kuru ķīmiskā un fizikālā saderība ar Brineura un skalošanas šķīdumu ir pierādīta. Brineura ievadīšanai ir jālieto intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces, kas marķētas ar CE zīmi, un zemāk uzskaitītie vai tiem līdzvērtīgi vienreiz lietojamie piederumi.

Brineura ir saderīgs ar intracerebroventrikulārās piekļuves ierīcēm, kas izgatavotas no silikona un nerūsoša tērauda vai polipropilēna, un ir pievienotas silikona katetram.

Brineura ir saderīgs ar vienreiz lietojamiem infūziju piederumiem, kas izgatavoti no PVH, PVH (nav DEHP) polietilēna, poliētersulfona (PES), polipropilēna (PP) un PTFE.

Sagatavošanās Brineura un skalošanas šķīduma ievadīšanai

Brineura un skalošanas šķīduma pareizai ievadīšanai (skatīt 1. attēlu 4.2. apakšpunktā) ir vajadzīgi sekojoši piederumi (nav iekļauti iepakojumā). Visiem infūzijas piederumiem ir jābūt steriliem. Brineura un skalošanas šķīdums tiek piegādāts un uzglabāts sasaldēts (skatīt 6.4. apakšpunktu).

- Programmējams šļirces sūknis ar atbilstošu ievadīšanas diapazonu, ievadīšanas ātruma precizitāti un brīdinājuma signālu nepareizas ievades vai bloķēšanās gadījumā. Sūknis ir jāieprogrammē ievadīt zāles ar nemainīgu ātrumu 2,5 ml/h.
- Divas vienreiz lietojamās šļirces, kas saderīgas ar sūkņa aprīkojumu. Ir ieteikts izmantot šļirci ar tilpumu no 10 līdz 20 ml.
- Divas vienreiz lietojamās hipodermiskās šļirces adatas (21 G; 25,4 mm).
- Viens vienreiz lietojams infūzijas komplekts. Var pievienot pagarinājuma līniju, ja nepieciešams. Ieteicamais garums - 150 cm līdz 206 cm (nepārsniegt 400 cm) un iekšējais diametrs - 0,1 cm.
- Ir nepieciešams 0,2 µm līnijas filtrs. Līnijas filtrs var būt iestrādāts infūzijas komplektā. Līnijas filtrs ir jānovieto cik vien praktiski iespējams tuvāk porta adatai.
- 22. vai mazāka izmēra speciāla (*non-coring*) porta adata ar ieteicamo garumu 16 mm. Skatīt intracerebroventrikulārās piekļuves ierīces ražotāja rekomendācijas par porta adatu.
- Viena tukša sterila vienreiz lietojamā šļirce (lai iesūktu smadzeņu šķidrumu caurlaidības pārbaudei).

Atkausējiet Brineura un skalošanas šķīdumu

Atkausējiet Brineura flakonus un skalošanas šķīduma flakonu istabas temperatūrai aptuveni 60 minūtes. **Neatkausējiet** un nesildiet flakonus jebkādā citā veidā. **Nekratiet** flakonus. Atkausēšanas laikā radīsies kondensāts. Ir ieteicams atkausēt flakonus, izņemot tos no kartona kastītes.

Brineura un skalošanas šķīdums ir pilnībā jāatkausē un jāizmanto nekavējoties (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Atkārtoti **nesasaldējiet** flakonus un nesasaldējiet šļirces, kas satur Brineura vai skalošanas šķīdumu.

Pārbaudiet atkausēto Brineura un skalošanas šķīduma flakonus

Pārbaudiet, vai flakoni ir pilnībā atkausēti. Brineura šķīdumam ir jābūt dzidram līdz viegli opalescējošam un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam. Brineura flakoni var reizēm saturēt plānas caurspīdīgas šķiedras vai necaurspīdīgas daļiņas. Šīs dabiski veidojušās daļiņas ir cerliponāze alfa. Šīs daļiņas tiek atdalītas ar 0,2 µm līnijas filtru bez ievērojamas ietekmes uz Brineura tīrību vai stiprumu.

Skalošanas šķīdums var saturēt daļiņas, kas, flakonu pilnībā atkausējot, izšķīst. Skalošanas šķīdumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam.

Nelietojiet šķīdumus, ja tie ir mainījuši krāsu vai tajos ir redzamas citas daļiņas.

Ievelciet šļircē Brineura

Marķējiet vienu nelietotu sterilu šļirci ar uzrakstu „Brineura” un pievienojiet šļirces adatu. Noņemiet zaļos noņemamos vāciņus no abiem Brineura flakoniem. Sterilā šļircē, kas marķēta ar “Brineura”, aseptiski ievelciet Brineura šķīduma tilpumu atbilstoši vajadzīgajai devai (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā). Neatšķaidiet Brineura. Nesajauciet Brineura ar jebkurām citām zālēm. Izmetiet adatu un tukšos flakonus atbilstoši vietējām prasībām.

Ievelciet šļircē skalošanas šķīdumu

Nosakiet skalošanas šķīduma tilpumu, kas nepieciešams pilnīgai Brineura ievadīšanai smadzeņu ventrikuliem. Aprēķiniet skalošanas tilpumu, ieskaitot uzpildes tilpumu visiem infūzijas piederumiem, ieskaitot intracerebroventrikulārās piekļuves ierīci.

Marķējiet vienu nelietotu sterilu šļirci ar uzrakstu „skalošanas šķīdums” un pievienojiet šļirces adatu. Noņemiet dzelteno noņemamo vāciņu no skalošanas šķīduma flakona. Sterilā šļircē, kas marķēta ar “skalošanas šķīdums”, aseptiski ievelciet atbilstošu skalošanas šķīduma daudzumu no flakona. Izmetiet adatu un flakonu ar atlikušo šķīdumu atbilstoši vietējām prasībām.

Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1192/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 30. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 28. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

BioMarin Pharmaceutical Inc.
Galli Drive Facility
46 Galli Drive, Novato
94949,
Amerikas Savienotās Valstis

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Īrija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Brineura ieviešanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar attiecīgās valsts kompetento iestādi par izglītojošo materiālu saturu un formātu, tostarp saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Brineura nonāk tirdzniecībā, visi veselības aprūpes speciālisti, kas ievadīs vai rīkosies ar šīm zālēm, tiktu iepazīstināti ar izglītojošiem materiāliem (t.i., devu noteikšanas un ievadīšanas instrukciju), kuru mērķis ir novērst un/vai mazināt svarīgu noteikto ierīces izmantošanas risku (infekcijas, blokāde, dislokācija) un kas satur šādu informāciju:

- kā uzglabāt Brineura;
- ar ierīces lietošanu saistītās komplikācijas (t.i., infekcijas, ierīces sūce un/vai darbības atteice; ierīces integritāte jāapstiprina neiroķirurgam);
- kā sagatavot Brineura un skalošanas šķīdumu;
- detalizētu Brineura intracerebroventrikulārās infūzijas un skalošanas šķīduma lietošanas (pēc Brineura infūzijas pabeigšanas) aprakstu pa posmiem;
- kā uzraudzīt pacientus, kuri saņem Brineura.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): pētījums 190-504. Lai novērtētu <i>cerliponase alfa</i> ilgtermiņa drošumu, tostarp smagas paaugstinātas jutības reakcijas un anafilaktiskas reakcijas rašanos, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pētījuma rezultāti, kas balstās uz pietiekamu datu avota, kurš iegūts no pacientu ar 2. tipa neironu ceroīdo lipofuscinozi (CLN2) reģistriem.	Ikgadējie ziņojumi jāiesniedz ikgadējās atkārtotās novērtēšanas ietvaros

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Brineura 150 mg šķīdums infūzijām
cerliponase alfa

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs Brineura flakons satur 150 mg cerliponāzes alfa / 5 ml šķīduma (30 mg/ml)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Brineura un skalošanas šķīduma palīgvielas:
nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts;
nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts;
nātrija hlorīds;
kālija hlorīds;
magnija hlorīda heksahidrāts;
kalcijs hlorīda dihidrāts;
ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

150 mg/5 ml

Divi flakoni ar 5 ml Brineura šķīdumu infūzijām

Viens flakons ar 5 ml skalošanas šķīdumu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai

Atkausēt istabas temperatūrā un izlietot nekavējoties.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intracerebroventrikulārai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Atvērti flakoni vai zāles šļircēs ir jāizlieto nekavējoties. Par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt saldētavā vertikāli (-25 °C līdz -15 °C).
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Transportēt un izplatīt sasaldētu (-85°C līdz -15°C).

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/17/1192/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS (Brineura šķīdums infūzijām)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Brineura 150 mg šķīdums infūzijām
cerliponase alfa
Intracerebroventrikulārai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

150 mg/5 ml

6. CITA

Pirms lietošanas atkausēt.
Ievadīt Brineura pirms skalošanas šķīduma.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS (skalošanas šķīdums)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Skalošanas šķīdums Brineura lietošanai
Intracerebroventrikulārai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml

6. CITA

Pirms lietošanas atkausēt.
Skalošanas šķīdumu ievadīt pēc Brineura ievadīšanas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Brineura 150 mg šķīdums infūzijām *cerliponase alfa*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas sev vai savam bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Brineura un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jums vai Jūsu bērnam tiek ievadīts Brineura
3. Kā Brineura tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Brineura
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Brineura un kādam nolūkam to lieto

Brineura satur aktīvo vielu cerliponāzi alfa, kas pieder zāļu grupai, kuras sauc par enzīmu aizstājterapijām. Tās lieto pacientiem ar 2. tipa neironu ceroīdo lipofuscinozes (CLN2) slimību, ko sauc arī par tripeptidil-peptidāzes-1 (TPP1) deficītu.

Cilvēkiem ar CLN2 slimību nav enzīma TPP1 vai arī viņiem tā ir pārāk maz, un tas izraisa noteiktu vielu, kuras sauc par lizosomālo uzglabāšanas materiālu, uzkrāšanos. Cilvēkiem ar CLN2 slimību šīs vielas uzkrājas noteiktās ķermeņa daļās, galvenokārt smadzenēs.

Kā Brineura darbojas

Šīs zāles aizstāj trūkstāšo enzīmu TPP1, kas samazina lizosomālo uzglabāšanas materiālu uzkrāšanos. Šīs zāles iedarbojas, palēninot slimības progresēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Jums vai Jūsu bērnam tiek ievadīts Brineura

Jūs nedrīkstat saņemt Brineura

- Ja Jums vai Jūsu bērnam ir dzīvību apdraudoša alerģiska reakcija pret cerliponāzi alfa vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu un reakcijas atkārtojas, atkal saņemot cerliponāzi alfa.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam ir implantēta ierīce, lai novadītu lieko šķidrumu no smadzenēm.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam pašreiz ir pazīmes, ka ierīce ir inficēta vai ar ierīci ir kādas problēmas. Ārsts var izlemt par ārstēšanas turpināšanu, kad ierīces infekcija vai problēma ir novērsta.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jūs vai Jūsu bērns saņem Brineura, konsultējieties ar ārstu.

- Jums vai Jūsu bērnam var rasties problēmas ar implantēto ierīci, ko izmanto Brineura ārstēšanas laikā (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”), to skaitā infekcija vai ierīces defekts. Infekcija, kas var rasties Jums vai Jūsu bērnam, ir drudzis, galvassāpes, kakla stīvums, jutīgums pret gaismu, slikta dūša, vemšana un garīgā stāvokļa izmaiņas. Ar ierīci saistīto problēmu pazīmes ir skalpa pietūkums, apsārtums, šķidruma noplūde no ierīces un skalpa izspiešanās.

- Ārstēšanu var pārtraukt, ja ierīci būs nepieciešams nomainīt, vai līdz infekcijas izzušanai. Pēc 4 gadu lietošanas piekļuves ierīce var būt jānomaina, ko noteiks Jūsu ārsts. Ja Jums ir kādi jautājumi par ierīci, pārrunājiet to ar ārstu.
- Ar šīm zālēm ir iespējamas dzīvību apdraudošas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas). Ārsts novēros, vai Jums vai Jūsu bērnam nav dzīvību apdraudošu alerģisku reakciju simptomi, kā nātrene, nieze vai pietūkums, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums, drebuļi, paātrināts sirds ritms, aizdusa, aizsmakums, zilēšana ap pirkstu galiem vai lūpām, zems muskuļu tonuss, ģībšana, caureja vai urīna nesaturēšana. Ja rodas šādi simptomi, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.
 - Jūsu ārsts pirms ārstēšanas, tās laikā un pēc tās pārbaudīs Jūsu vai Jūsu bērna sirdsdarbības ātrumu, asinsspiedienu, elpošanas biežumu un temperatūru. Ārsts var izlemt par papildu novērošanu, ja tā ir vajadzīga.
 - Jūsu ārsts reizi 6 mēnešos pārbaudīs, vai nav izmainīta sirds elektriskā aktivitāte (EKG). Ja Jums vai Jūsu bērnam ir bijušas problēmas ar sirdi, ārsts vai medmāsa novēros sirds aktivitāti katras infūzijas laikā.
 - Jūsu ārsts var nosūtīt smadzeņu šķidruma paraugus infekcijas pazīmju pārbaudēm.
 - Šīs zāles nav ievadītas pacientiem ar progresējušu slimību ārstēšanas sākumā vai bērniem, kuri jaunāki par 1 gadu. Ārsts apspriedīs, vai Jums vai Jūsu bērnam ārstēšana ar Brineura ir piemērota.

Citas zāles un Brineura

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jūs nedrīkstat saņemt šīs zāles grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Nav zināms, vai šīs zāles var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

Jūs nedrīkstat saņemt šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai šīs zāles izvadās ar mātes pienu.

Nav zināms, vai šīs zāles ietekmē cilvēka fertilitāti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināms, vai šīs zāles ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Brineura satur nātriju un kāliju

Šīs zāles satur 17,4 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,87% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

3. Kā Brineura tiek ievadīts

Jums vai Jūsu bērnam būs nepieciešams veikt operāciju, lai implantētu ierīci šo zāļu ievadīšanai. Šī ierīce palīdz zālēm sasniegt noteiktu smadzeņu apgabalu.

Šīs zāles ievadīs ārsts ar zināšanām par zāļu intracerebroventrikulāru ievadīšanu (infūziju smadzeņu šķidrumā) slimnīcā vai klīnikā.

Šīs zāles nav ievadītas pacientiem, kuri jaunāki par 1 gadu vai vecāki par 9 gadiem (klīniskā pētījuma uzsākšanas brīdī).

Ieteicamā šo zāļu deva ir noteikta saskaņā ar Jūsu vai Jūsu bērna vecumu, un to ievada reizi divās nedēļās sekojoši:

- no dzimšanas līdz < 6 mēnešiem: 100 mg
- no 6 mēnešiem līdz < 1 gadam: 150 mg
- no 1 gada līdz < 2 gadiem: 200 mg (pirmās 4 devas), 300 mg (visas pārējās devas)
- ≥ 2 gadi: 300 mg

Ārsts var pielāgot Jūsu vai Jūsu bērna saņemto devu vai laiku, kurā zāles tiek ievadītas, ja ir infūzijas nepanesamība, ir alerģiska reakcija vai iespējama spiediena paaugstināšanās smadzenēs.

Šīs zāles lēnām iesūknē caur implantētu ierīci. Pēc zāļu ievadīšanas īsāku laiku tiks veikta šķīduma infūzija, kas izskalos Brineura no infūzijas aprīkojuma, lai smadzenes sasniegtu pilna deva. Zāles un šķīdums tiks ievadīts aptuveni 2 – 4 stundu un 30 minūšu laikā atbilstoši devas lielumam, ko saņemat Jūs vai Jūsu bērns. Jūsu ārsts var samazināt devu vai infūzijas ātrumu atbilstoši Jūsu atbildes reakcijai uz ārstēšanu.

Lai samazinātu blakusparādības, kas var rasties ārstēšanas laikā vai īsi pēc tās, Jūsu ārsts pirms katras ārstēšanas ar šīm zālēm var Jums vai Jūsu bērnam dot citas zāles, piemēram, pretdrudža līdzekļus, lai samazinātu temperatūru, vai antihistamīnus, lai ārstētu alerģiskas reakcijas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums rodas jebkādas no sekojošām blakusparādībām:

Ļoti biežas blakusparādības (var izpausties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- konvulsijas (krampji);
- reakcijas zāļu saņemšanas laikā vai īsi pēc tās, kā nātrene, nieze vai pietūkums, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums, aizdusa, aizsmakums, zilēšana ap pirkstu galiem vai lūpām, zems muskuļu tonuss, ģībšana vai urīna nesaturēšana;
- ar ierīci saistītās bakteriālas infekcijas.

Biežas blakusparādības (var izpausties līdz 1 cilvēkam no 10):

- smaga alerģiska reakcija (anafilaktiskas reakcijas).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- smadzeņu iekaisums (meningīts) ar ierīci saistītās infekcijas dēļ.

Šīs zāles var izraisīt citas blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var izpausties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- drudzis;
- vemšana;
- aizkaitināmība;
- galvassāpes;
- smadzeņu šķīdumā laboratoriskajos novērojumos noteikts palielināts vai samazināts olbaltumvielu daudzums;
- novirzes sirds elektriskās aktivitātes (EKG) rezultātos;

- muguras smadzeņu šķidrumā laboratoriskajos novērojumos noteikts palielināts šūnu skaits;
- ierīce nedarbojas pareizi, jo infūzijas sagatavošanas laikā ir konstatēta nosprostošanās;
- ierīces sūce;
- problēmas ar adatu (infūzijas adata izkrīt no implantētās ierīces).

Biežas blakusparādības (var izpausties līdz 1 cilvēkam no 10):

- lēnāka sirdsdarbība;
- izsitumi;
- nātrene;
- ierīces salūšana;
- kairinājums ierīces vietā;
- nervozitāte;
- kuņģa vai zarnu traucējumi.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- ierīce ir izkustējusies un, sagatavojoties infūzijai, tā nedarbojas pareizi.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Brineura

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakoniem vai kastītes pēc „Derīgs līdz/EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt saldētavā vertikāli (-25°C līdz -15°C). Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Transportēt un izplatīt sasaldētu (-85 °C līdz -15 °C).

Atkausētais Brineura un skalošanas šķīdums ir jāizlieto nekavējoties. Šīs zāles drīkst ievilkt šļircēs tikai no neatvērtiem flakoniem tieši pirms lietošanas. Ja tūlītēja lietošana nav iespējama, neatvērti Brineura vai skalošanas šķīduma flakoni ir jāuzglabā ledusskapī (2 °C–8 °C temperatūrā) un jāizmanto 24 stundu laikā.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc atvēršanas ir pierādīta līdz 12 stundām istabas temperatūrā (19 °C–25 °C). No mikrobioloģijas viedokļa, atvērtie flakoni vai šļircēs esošās zāles ir jāizmanto nekavējoties. Ja zāles netiek izmantotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

Par Brineura uzglabāšanu ir atbildīgs ārsts vai farmaceits. Viņi ir atbildīgi arī par neizlietoto Brineura iepakojumu pareizu likvidēšanu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Brineura satur

- Aktīvā viela ir cerliponāze alfa. Katrs Brineura flakons satur 150 mg cerliponāzes alfa / 5 ml šķīduma. Katrs mililitrs šķīduma infūzijai satur 30 mg cerliponāzes alfa.
- Citas Brineura šķīduma infūzijām un skalošanas šķīduma sastāvdaļas ir nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts, nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts, nātrijs hlorīds, kālija hlorīds, magnija hlorīda heksahidrāts, kalcija hlorīda dihidrāts un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "Brineura satur nātriju un kāliju").

Brineura ārējais izskats un iepakojums

Brineura un skalošanas šķīdums ir šķīdumi infūzijām. Brineura šķīdums infūzijām ir dzidrs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, un dažreiz tajā var būt plānas caurspīdīgas šķiedras vai necaurspīdīgas daļiņas. Skalošanas šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains.

Iepakojuma lielums: katrs iepakojums satur divus Brineura šķīduma infūzijām flakonus un vienu skalošanas šķīduma flakonu, kas katrs satur 5 ml šķīduma.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.