

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brineura 150 mg Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche Brineura enthält 150 mg Cerliponase alfa* in 5 ml Lösung.

Jeder Milliliter der Infusionslösung enthält 30 mg Cerliponase alfa.

*Cerliponase alfa wird in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 44 mg Natrium in 5 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare bis leicht opaleszente und farblose bis hellgelbe Lösung, die gelegentlich feine durchscheinende Fasern oder undurchsichtige Partikel enthalten kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brineura ist angezeigt zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Brineura darf ausschließlich in einem klinischen Umfeld von Ärzten, die über Erfahrung in der intracerebroventrikulären Anwendung von Arzneimitteln verfügen verabreicht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Cerliponase alfa und wird jede zweite Woche einmal durch intracerebroventrikuläre Infusion verabreicht.

Bei Patienten unter 2 Jahren wird eine geringere Dosierung empfohlen, siehe Abschnitt „Kinder und Jugendliche“.

30 bis 60 Minuten vor dem Beginn der Infusion wird eine Prämedikation der Patienten mit Antihistaminika mit oder ohne Antipyretika empfohlen.

Bei einer fortgesetzten Langzeit-Therapie sollten regelmäßig klinische Beurteilungen vorgenommen werden, um festzustellen, ob der Nutzen die potenziellen Risiken für den jeweiligen Patienten überwiegt.

Dosisanpassungen

Bei Patienten, die Unverträglichkeiten gegenüber der Infusion zeigen, kann eine Anpassung der Dosis erwogen werden. Die Dosis kann um 50 % reduziert und/oder die Infusionsrate kann verlangsamt werden.

Falls die Infusion aufgrund einer Überempfindlichkeitsreaktion unterbrochen wird, sollte sie mit einer Infusionsrate erneut gestartet werden, die etwa die Hälfte der anfänglichen Infusionsrate ausmacht, bei der die Überempfindlichkeitsreaktion aufgetreten ist.

Bei Patienten, die Symptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder eine reduzierte geistige Verfassung aufweisen, die nach Ansicht des behandelnden Arztes auf einen möglichen Anstieg des Hirndrucks zurückzuführen sein können, sollte die Infusion unterbrochen und/oder die Infusionsrate verlangsamt werden. Diese Vorsichtsmaßnahmen sind bei Patienten unter 3 Jahren besonders wichtig.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brineura bei Kindern unter 3 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Für Kinder im Alter von 2 Jahren liegen eingeschränkte Daten vor und für Kinder unter 2 Jahren liegen keine klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 5.1). Die für Kinder unter 2 Jahren vorgeschlagene Dosierung folgt Schätzungen auf der Grundlage der Hirnmasse.

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Brineura bei Kindern von 2 bis 8 Jahren begonnen. Für Kinder über 8 Jahre liegen eingeschränkte Daten vor. Die Behandlung sollte auf der Grundlage des vom Arzt ermittelten Nutzens und der Risiken für den individuellen Patienten erfolgen.

Die für Patienten gewählte Dosierung hängt vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung ab und sollte dementsprechend angepasst werden (siehe Tabelle 1). Die empfohlene Dosis für Patienten unter 3 Jahren beruht auf der noch andauernden klinischen Studie 190-203, siehe Abschnitt 5.1.

Tabelle 1: Dosierungen und Volumina von Brineura

Altersgruppen	In jeder zweiten Woche verabreichte Gesamtdosis (mg)	Volumen der Brineura-Lösung (ml)
Geburt bis < 6 Monate	100	3,3
6 Monate bis < 1 Jahr	150	5
1 Jahr bis < 2 Jahre	200 (die ersten 4 Dosen) 300 (nachfolgende Dosen)	6,7 (die ersten 4 Dosen) 10 (nachfolgende Dosen)
2 Jahre und älter	300	10

Art der Anwendung

Zur intracerebroventrikulären Anwendung.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung / Anwendung des Arzneimittels

Die Vorbereitung und Verabreichung muss unter Anwendung einer strikt aseptischen Technik erfolgen.

Sowohl Brineura als auch die Spüllösung dürfen ausschließlich intracerebroventrikulär verabreicht werden. Jede Durchstechflasche Brineura und Spüllösung ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Brineura wird per Infusion mittels eines chirurgisch implantierten Reservoirs und Katheters (intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung) in die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) appliziert. Die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung muss vor der ersten Infusion implantiert werden. Die implantierte intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung muss geeignet sein, den Zugang zu den Hirnventrikeln zur therapeutischen Verabreichung zu gewährleisten.

Nach der Brineura-Infusion muss eine berechnete Menge Spüllösung verwendet werden, um die Infusionskomponenten einschließlich der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung durchzuspülen, um Brineura vollständig zu verabreichen sowie die Durchgängigkeit der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung zu gewährleisten (siehe Abschnitt 6.6). Die Durchstechflaschen mit Brineura und Spüllösung müssen vor der Verabreichung aufgetaut werden. Die Infusionsrate für Brineura und die Spüllösung beträgt 2,5 ml/Stunde. Die gesamte Infusionsdauer von Brineura und der erforderlichen Menge der Spüllösung liegt bei etwa 2 bis 4,5 Stunden, je nachdem, welche Dosis und welches Volumen verabreicht wird.

Intracerebroventrikuläre Infusion von Brineura

Brineura muss **vor** der Spüllösung verabreicht werden.

1. Beschriften Sie den Infusionsschlauch mit „Nur zur intracerebroventrikulären Infusion“.
2. Schließen Sie die Spritze mit der Brineura-Lösung an den Verlängerungsschlauch an, wenn einer verwendet wird, oder schließen Sie die Spritze an das Infusionsbesteck an. Das Infusionsbesteck muss mit einem 0,2 µm Inline-Filter ausgestattet sein. Siehe Abbildung 1.
3. Füllen Sie die Infusionskomponenten mit Brineura.
4. Nehmen Sie eine Sichtprüfung der Kopfhaut auf Anzeichen für Undichtigkeiten oder Defekte an der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung oder mögliche Infektionen (Schwellungen, Erythem der Kopfhaut, Extravasation von Flüssigkeit oder eine Ausbeulung der Kopfhaut in der Umgebung oder über der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung) vor. Wenden Sie Brineura nicht an, wenn Anzeichen und Symptome für eine Undichtigkeit der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung, ein Versagen der Vorrichtung oder eine vorrichtungsbedingte Infektion bestehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
5. Bereiten Sie die Kopfhaut unter Anwendung einer aseptischen Technik gemäß dem Versorgungsstandard der Einrichtung für die intracerebroventrikuläre Infusion vor.
6. Führen Sie die Portkanüle in die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung ein.
7. Schließen Sie eine separate leere sterile Spritze (maximal 3 ml) an die Portkanüle an. Ziehen Sie 0,5 ml bis 1 ml CSF ab, um die Durchgängigkeit der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung zu überprüfen.
 - **Applizieren Sie die CSF nicht zurück in die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung.** CSF-Proben sollten routinemäßig zur Infektionsüberwachung ins Labor geschickt werden (siehe Abschnitt 4.4).
8. Schließen Sie das Infusionsbesteck an die Portkanüle an (siehe Abbildung 1).
 - Befestigen Sie alle Komponenten gemäß dem Versorgungsstandard der Einrichtung.
9. Legen Sie die Spritze mit der Brineura-Lösung in die Spritzenpumpe ein und programmieren Sie die Pumpe zur Abgabe einer Infusionsrate von 2,5 ml pro Stunde.
 - Programmieren Sie den Pumpenalarm für Druck, Rate und Volumengrenzen auf die höchste Empfindlichkeitsstufe. Für Einzelheiten lesen Sie die Gebrauchsanweisung des Herstellers der Spritzenpumpe.
 - **Nicht als Bolus oder von Hand verabreichen.**
10. Beginnen Sie die Infusion von Brineura mit einer Rate von 2,5 ml pro Stunde.
11. Überprüfen Sie das Infusionssystem während der Infusion regelmäßig auf Anzeichen von Undichtigkeiten oder ein Abgabeversagen.

12. Überprüfen Sie, dass die „Brineura“-Spritze in der Spritzenpumpe nach dem Ende der Infusion leer ist. Lösen Sie die leere Spritze aus der Pumpe, nehmen Sie sie heraus und trennen Sie sie von den Schläuchen. Entsorgen Sie die leere Spritze entsprechend den nationalen Anforderungen.

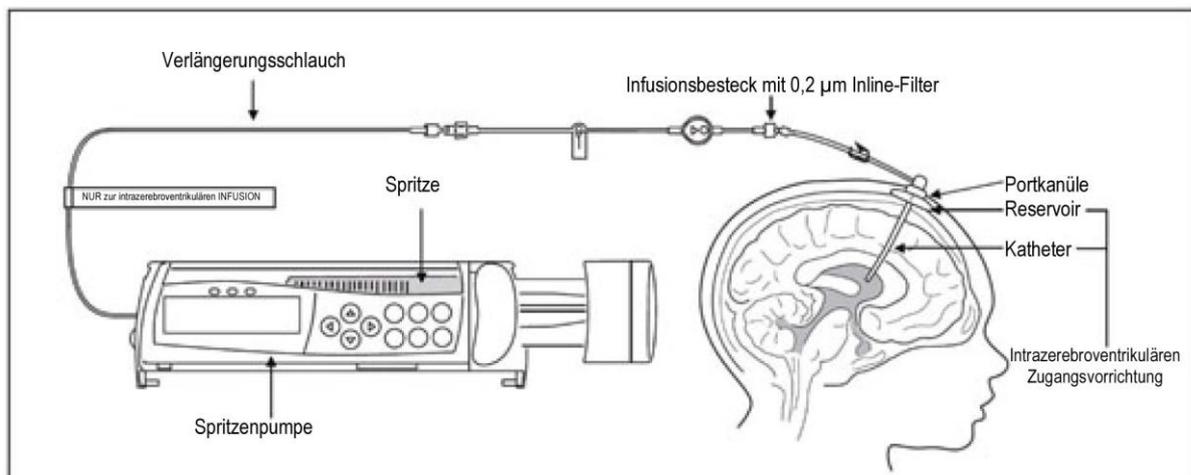


Abbildung 1: Montage des Infusionssystems

Intrazerebroventrikuläre Infusion der Spüllösung

Verabreichen Sie die bereitgestellte Spüllösung, **nachdem** die Brineura-Infusion abgeschlossen ist.

1. Schließen Sie die Spritze mit dem berechneten Volumen der Spüllösung an die Infusionskomponenten an (siehe Abschnitt 6.6).
2. Legen Sie die Spritze mit der Spüllösung in die Spritzenpumpe ein und programmieren Sie die Pumpe zur Abgabe einer Infusionsrate von 2,5 ml pro Stunde.
 - Programmieren Sie den Pumpenalarm für Druck, Rate und Volumengrenzen auf die höchste Empfindlichkeitsstufe. Für Einzelheiten lesen Sie die Gebrauchsanweisung des Herstellers der Spritzenpumpe.
 - **Nicht als Bolus oder von Hand verabreichen.**
3. Beginnen Sie die Infusion der Spüllösung mit einer Rate von 2,5 ml pro Stunde.
4. Überprüfen Sie die Infusionskomponenten während der Infusion regelmäßig auf Anzeichen von Undichtigkeiten oder ein Abgaberversagen.
5. Überprüfen Sie, dass die Spritze mit der Spüllösung in der Spritzenpumpe nach dem Ende der Infusion leer ist. Lösen Sie die leere Spritze aus der Pumpe, nehmen Sie sie heraus und trennen Sie sie von den Schläuchen.
6. Entfernen Sie die Portkanüle. Verbinden Sie die Infusionsstelle unter leichtem Druck gemäß dem Versorgungsstandard der Einrichtung.
7. Entsorgen Sie alle Infusionskomponenten, Kanülen, nicht verwendete Lösungen und andere Abfallmaterialien entsprechend den nationalen Anforderungen.

Hinweise zur Vorbereitung von Brineura und der Spüllösung zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktion gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, wenn eine Rechallenge nicht erfolgreich war (siehe Abschnitt 4.4).

NCL2-Patienten mit ventrikulo-peritonealen Shunts.

Brineura darf nicht verabreicht werden, wenn es Anzeichen für eine akute Undichtigkeit der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung oder einen Defekt an der Vorrichtung gibt oder wenn eine vorrichtungsbedingte Infektion vorliegt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Komplikationen durch die Applikationsvorrichtung

Um das Infektionsrisiko zu senken, muss Brineura unter Anwendung einer aseptischen Technik verabreicht werden. In klinischen Studien wurden Fälle von Infektionen beobachtet, die durch die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung verursacht wurden. In diesen Fällen wurden Antibiotika verabreicht, die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung wurde ersetzt und die Behandlung mit Brineura fortgesetzt.

Vor jeder Infusion muss medizinisches Fachpersonal eine Sichtprüfung der Kopfhaut vornehmen, um sicherzustellen, dass die Haut intakt ist und die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung nicht beschädigt ist. Vor dem Beginn der Brineura-Infusion muss eine Sichtprüfung der Infusionsstelle und eine Prüfung der Durchgängigkeit vorgenommen werden, um eventuelle Undichtigkeiten und/oder Defekte an der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung festzustellen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Um die Unversehrtheit der Vorrichtung zu bestätigen, ist eventuell die Konsultation eines Neurochirurgen erforderlich. Im Falle eines Defekts an der Vorrichtung muss die Brineura-Behandlung unterbrochen werden und gegebenenfalls ist vor der nächsten Infusion die Implantation einer neuen Applikationsvorrichtung erforderlich.

Im Falle einer Komplikation aufgrund der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung lesen Sie bitte die Herstellerangaben für weitere Anweisungen.

Bei Patienten, die anfällig für Komplikationen durch die intracerebroventrikuläre Verabreichung von Arzneimitteln sind, darunter Patienten mit einem obstruktiven Hydrozephalus, ist Vorsicht geboten.

Überwachung des klinischen Bilds und der Laborwerte

Die Vitalzeichen sollten vor dem Beginn der Infusion, regelmäßig während der Infusion und nach der Infusion in klinischer Umgebung überwacht werden. Nach dem Abschluss der Infusion ist eine klinische Beurteilung des Zustands des Patienten erforderlich und bei einer entsprechenden klinischen Indikation kann eine Überwachung über einen längeren Zeitraum notwendig sein, insbesondere bei Patienten unter 3 Jahren.

Bei Patienten mit Bradykardie, Reizleitungsstörungen oder strukturellen Herzerkrankungen in der Vorgeschichte sollte während der Infusion eine Überwachung mittels Elektrokardiogramm (EKG) erfolgen, da manche NCL2-Patienten Reizleitungsstörungen oder Herzerkrankungen entwickeln. Bei Patienten mit normaler Herzfunktion sollte alle 6 Monate ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet werden.

CSF-Proben sollten routinemäßig für Untersuchungen eingeschickt werden, um subklinische Infektionen an der Vorrichtung aufzudecken (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Bei der Einleitung der Behandlung in klinischen Studien gab es keine Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf und für Kinder unter 2 Jahren sind keine klinischen Daten verfügbar. Bei Patienten mit fortgeschrittener NCL2 und bei Neugeborenen kann die Integrität der Blut-Hirn-Schranke herabgesetzt sein. Die Auswirkungen einer möglicherweise erhöhten Exposition der Peripherie gegenüber dem Arzneimittel sind nicht bekannt.

Anaphylaxie

In klinischen Studien wurden mit Brineura keine anaphylaktischen Reaktionen berichtet, ein Anaphylaxie-Risiko kann aber nicht ausgeschlossen werden. Medizinisches Fachpersonal muss sich der möglichen Anzeichen einer Anaphylaxie bewusst sein, z. B.: generalisierte Urtikaria, Juckreiz oder Flush, Schwellung der Lippen, Zunge und/oder des Gaumenzäpfchens, Dyspnoe, Bronchospasmen, Stridor, Hypoxämie, Hypotonie, Synkope oder Inkontinenz. Als Vorsichtsmaßnahme müssen bei der Verabreichung von Brineura die entsprechenden medizinischen Versorgungsmöglichkeiten bereitstehen. Wenn eine Anaphylaxie auftritt, ist bei einer erneuten Verabreichung Vorsicht geboten.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 44 mg Natrium pro Durchstechflasche Brineura und Spüllösung. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei Cerliponase alfa handelt es sich um ein rekombinantes humanes Protein und eine systemische Exposition ist aufgrund der intracerebroventrikulären Verabreichung begrenzt; deshalb ist das Auftreten von Wechselwirkungen zwischen Cerliponase alfa und Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Brineura bei schwangeren Frauen vor. Es wurden mit Brineura keine Tierstudien zur Fortpflanzung durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Brineura schädigende Auswirkungen auf einen Fötus haben kann, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird, oder ob es Auswirkungen auf die Reproduktionskapazität hat. Brineura sollte nur an eine schwangere Frau verabreicht werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zum Übergang von Cerliponase alfa in die Muttermilch, zu Auswirkungen von Cerliponase alfa auf ein gestilltes Kind oder zu Auswirkungen auf die Milchproduktion vor. Das Stillen soll während der Behandlung mit Brineura unterbrochen werden.

Fertilität

Mit Cerliponase alfa wurden keine Fertilitätsstudien an Tieren oder Menschen durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Brineura auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen unerwünschten Reaktionen wurden an 24 Patienten mit NCL2 bewertet, die im Rahmen von klinischen Studien von bis zu 141 Wochen Länge mindestens eine Dosis Brineura erhalten haben. Die häufigsten (> 20 %) in klinischen Studien zu Brineura beobachteten Nebenwirkungen waren Fieber, verringertes CSF-Protein, EKG-Abweichungen, Erbrechen,

Infektionen der oberen Atemwege und Überempfindlichkeitsreaktionen. Bei keinem Patienten musste die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß der MedDRA Häufigkeitskonvention aufgeführt, definiert wie folgt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen sind mit abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen mit Brineura

MedDRA Systemorganklasse	MedDRA Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen der oberen Atemwege Konjunktivitis Vorrichtungsbedingte Infektionen ^a	Sehr häufig Häufig Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	Sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit	Sehr häufig
Herzerkrankungen	Bradykardie	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Krampfanfälle ^b Kopfschmerzen CSF-Pleozytose Dropped-Head-Syndrom	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Bauchschmerzen Blasenbildung der Mundschleimhaut Blasenbildung der Zunge Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag Urtikaria	Häufig Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber ^c Nervosität Schmerzen	Sehr häufig Häufig Häufig
Untersuchungen	Erhöhtes CSF-Protein EKG-Abweichungen Vermindertes CSF-Protein	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig
Produktbezogene Probleme	Problem mit der Vorrichtung: Undichtigkeit der Vorrichtung Okklusion der Vorrichtung ^d Dislokation der Vorrichtung ^e Problem mit der Kanüle ^f	Häufig Häufig Nicht bekannt Sehr häufig

^a*Propionibacterium acnes, Staphylococcus epidermidis*

^bAtonische Anfälle, klonische Krämpfe, Sturzanfälle, Epilepsie, generalisierte tonisch-klonische Anfälle, myoklonische Epilepsie, partielle Anfälle, Petit-mal-Epilepsie, Krampfanfälle, Cluster-Anfälle und Status epilepticus

^cFieber beinhaltet die kombinierten bevorzugten Begriffe „Fieber“ und „Erhöhte Körpertemperatur“

^dObstruktion des Katheterdurchflusses

^eIn klinischen Studien trat keine Dislokation der Vorrichtung auf

^fVerrutschen der Infusionskanüle

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Krämpfe

Krampfanfälle sind eine häufige Manifestation der NCL2-Krankheit, ihr Auftreten ist bei dieser Population zu erwarten. Insgesamt trat bei 23 (96 %) Patienten, die Cerliponase alfa erhielten, ein Ereignis auf, das der standardisierten MedDRA-Abfrage für Krampfanfälle zugeordnet werden konnte. Die am häufigsten berichteten Krampfereignisse waren Krampfanfälle, Epilepsie und generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Die Gesamtmenge von Krampfereignissen, die in einem temporären Zusammenhang mit der Gabe von Cerliponase alfa standen, betrug 17 % und war von leichter bis mittelschwerer Natur, Schweregrad 1 bis 2. Insgesamt wurde von 6 % der Krampfereignisse angenommen, dass sie mit Cerliponase alfa in Verbindung stehen, sie reichten von leicht bis schwer, CTCAE-Grad 1-4. Die Krampfanfälle gingen unter standardmäßigen Antiepileptika zurück und führten nicht zum Abbruch der Brineura-Behandlung.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 14 von 24 (58 %) der mit Brineura behandelten Patienten beobachtet. Bei drei Patienten traten schwere (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3) Überempfindlichkeitsreaktionen auf und kein Patient brach die Behandlung ab. Die häufigsten Manifestationen waren Fieber mit Erbrechen, Pleozytose oder Reizbarkeit, was nicht mit den klassischen immunvermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen übereinstimmt. Diese unerwünschten Reaktionen wurden während oder innerhalb von 24 Stunden nach der vollständigen Brineura-Infusion beobachtet und hatten keine Auswirkungen auf die Behandlung. Die Symptome gingen im Lauf der Zeit oder nach der Gabe von Antipyretika, Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden zurück.

Immunogenität

Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA) wurden sowohl im Serum als auch in der CSF bei 79 % bzw. 21 % der bis zu 107 Wochen lang mit Cerliponase alfa behandelten Patienten nachgewiesen. Arzneimittelspezifische neutralisierende Antikörper (NAb), die in der Lage wären, die rezeptorvermittelte zelluläre Aufnahme von Cerliponase alfa zu hemmen, wurden in der CSF nicht nachgewiesen. Es wurde keine Verbindung zwischen ADA-Titern im Serum oder in der CSF und der Inzidenz oder Schwere von Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt. Bei Patienten mit mittelschweren Überempfindlichkeitsreaktionen wurden Untersuchungen auf arzneimittelspezifische IgE vorgenommen, mit negativem Ergebnis. Es wurden keine Zusammenhänge zwischen erhöhten ADA-Titern und verminderten Wirksamkeitsmessungen festgestellt. Im Serum oder in der CSF vorhandene ADA hatten keine offensichtlichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik im Plasma bzw. in der CSF.

Kinder und Jugendliche

Eine noch andauernde Studie liefert Erfahrungen mit zwei Patienten im Alter von 2 Jahren, die in jeder zweiten Woche mit 300 mg Brineura behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1). Beide Patienten haben 8 Infusionen erhalten und das allgemeine Sicherheitsprofil von Brineura bei diesen jüngeren Patienten erscheint stimmig mit dem Sicherheitsprofil, das auch bei älteren Kindern beobachtet wurde. Derzeit liegen keine klinischen Erfahrungen mit Brineura bei Kindern unter 2 Jahren vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme, ATC-Code: A16AB17.

Wirkmechanismus

Cerliponase alfa ist eine rekombinante Form der humanen Tripeptidyl-Peptidase-1 (rhTPP1). Cerliponase alfa ist ein im Lysosom aktiviertes proteolytisches inaktives Proenzym (Zymogen). Cerliponase alfa wird von den Zielzellen aufgenommen und über den Kationen-unabhängigen Mannose-6-phosphat-Rezeptor (CI-MPR, auch als M6P/IGF2-Rezeptor bekannt) in die Lysosome verlagert. Das Glykosylierungsprofil von Cerliponase alfa ergibt eine konsistente zelluläre Aufnahme und lysosomales Targeting zur Aktivierung.

Das aktivierte proteolytische Enzym (rhTPP1) spaltet Tripeptide ohne bekannte Substratspezifität vom N-Terminus des Zielproteins ab. Unzureichende TPP1-Spiegel verursachen NCL2, was zu Neurodegeneration, Verlust der neurologischen Funktion und Tod im Kindesalter führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brineura wurden in einer Open-Label-Dosiseskalationsstudie (190-201) sowie in einer noch andauernden langfristigen Verlängerungsstudie (190-202) an Patienten mit NCL2 untersucht und mit unbehandelten Patienten mit NCL2 aus einer Datenbank mit Informationen zum natürlichen Krankheitsverlauf verglichen (Kontrollgruppe mit natürlichem Krankheitsverlauf [Natural-History-Kontrollgruppe]). Zur Beurteilung der Krankheitsprogression nutzen diese Studien die Summen der Domänen Motorik und Sprache einer krankheitsspezifischen klinischen Bewertungsskala (siehe Tabelle 3). Jede Domäne umfasst Werte von 3 (größtenteils normal) bis 0 (hochgradig beeinträchtigt) mit einem möglichen zu erreichenden Gesamtwert von 6. Die Abnahmen bei den einzelnen Punkten repräsentieren Meilensteine hinsichtlich des Verlusts von zuvor erlangten Funktionen der Gehfähigkeit und Sprache.

Tabelle 3: Klinische Bewertungsskala für NCL2

Domäne	Wert	Bewertung
Motorik	3	Größtenteils normaler Gang. Keine deutliche Ataxie, keine pathologischen Stürze.
	2	Unabhängiges Gehen, definiert als Fähigkeit, ohne Unterstützung 10 Schritte zu gehen. Zeigt offensichtliche Instabilität und stürzt eventuell zeitweise.
	1	Benötigt fremde Hilfe zum Gehen oder kann nur krabbeln.
	0	Kann nicht mehr gehen oder krabbeln.
Sprache	3	Sichtlich normale Sprache. Verständlich und größtenteils altersentsprechend. Bislang keine Verschlechterung bemerkbar.
	2	Sprache hat sich erkennbar verschlechtert: einige verständliche Worte, bildet eventuell kurze Sätze, um Gedanken, Wünsche oder Bedürfnisse zu äußern. Dieser Wert weist auf eine Verschlechterung von einem früheren Fähigkeitsniveau hin (vom individuellen Maximum, das das jeweilige Kind erreicht hat).
	1	Kaum verständlich. Wenige verständliche Worte.
	0	Keine verständlichen Worte oder Lautäußerungen.

Insgesamt wurden 24 Patienten im Alter von 3 bis 8 Jahren mit 300 mg Brineura in jeder zweiten Woche behandelt. In Studie 190-201 wurden 23 Patienten über 48 Wochen behandelt (1 Patient brach die Teilnahme nach Woche 1 ab, da er nicht in der Lage war, die Studienverfahren fortzusetzen). Der durchschnittliche NCL2-Wert bei Baseline lag bei 3,5 (Standardabweichung [SD] 1,20), in einem Bereich von 1 bis 6; es wurden keine Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf untersucht (Einschlusskriterien: leichtes bis mäßiges Fortschreiten der NCL2). Alle 23 Patienten schlossen die Studie 190-201 ab und setzten die Brineura-Behandlung mit 300 mg in jeder zweiten Woche im Rahmen der laufenden Verlängerungsstudie 190-202 bis maximal 124 Wochen fort.

Die Ergebnisse aus den Studien 190-201 und 190-202 wurden mit der Natural-History-Kontrollgruppe verglichen, die Patienten umfasste, die die Einschlusskriterien für die Studien 190-201 und 190-202 erfüllten. Die Ergebnisse der Natural-History-Kontrollgruppe demonstrieren, dass es sich bei NCL2 um eine rapide fortschreitende neurodegenerative Erkrankung handelt, mit einem vorhersehbaren Rückgang der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten und einer durchschnittlichen Abnahme von schätzungsweise 2 Punkten in 48 Wochen auf der NCL2-Skala.

Der Behandlungseffekt bei den Patienten, die Brineura erhielten, wurde mittels der klinischen Bewertungsskala für NCL2 beurteilt und die Ergebnisse wurden mit dem vorhergesagten Ergebnis von 2 Punkten Verschlechterung in 48 Wochen in der Natural-History-Kontrollgruppe verglichen. In der Studie 190-201 hatten 20 von 23 (87 %) der Patienten, die Brineura über 48 Wochen erhielten, keine unumkehrbare 2-Punkte-Abnahme in der unbehandelten Patientenpopulation ($p = 0,0002$; Binomialtest-Annahme $p_0 = 0,50$). Insgesamt zeigten 15 von 23 (65 %) Patienten keine Gesamtverschlechterung auf der NCL2-Skala, unabhängig vom Baselinewert, und 2 dieser 15 Patienten verbesserten ihren Wert während der Behandlungsphase um einen Punkt. Fünf Patienten zeigten eine Abnahme von einem Punkt und 3 Patienten zeigten eine Abnahme um 2 Punkte.

In Studie 190-201 lag die durchschnittliche Verschlechterungsrate der Patienten, die mit Brineura 300 mg in jeder zweiten Woche behandelt wurden, bei 0,40 Punkten in 48 Wochen. Wenn man dies mit der erwarteten Verschlechterungsrate auf Basis des natürlichen Krankheitsverlaufs vergleicht, haben die Studienergebnisse statistische Signifikanz ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4). Der beobachtete

Behandlungseffekt wurde angesichts des natürlichen Krankheitsverlaufs bei unbehandelter NCL2 als klinisch relevant betrachtet.

Tabelle 4: 0 bis 6 Punkte-Skala der klinischen NCL2-Bewertungsskala für die Domänen Motorik-Sprache: Verschlechterungsrate über 48 Wochen (Intent-to-Treat-Gruppe)

Verschlechterungsrate (Punkte/48 Wochen) ^a	Insgesamt (n = 23)	p-Wert ^b
Mittelwert (SD)	0,40 (0,809) ^c	< 0,0001
Median	0,00	
Min., Max.	-0,88; 2,02	
95 % KI Grenzen	0,05; 0,75	

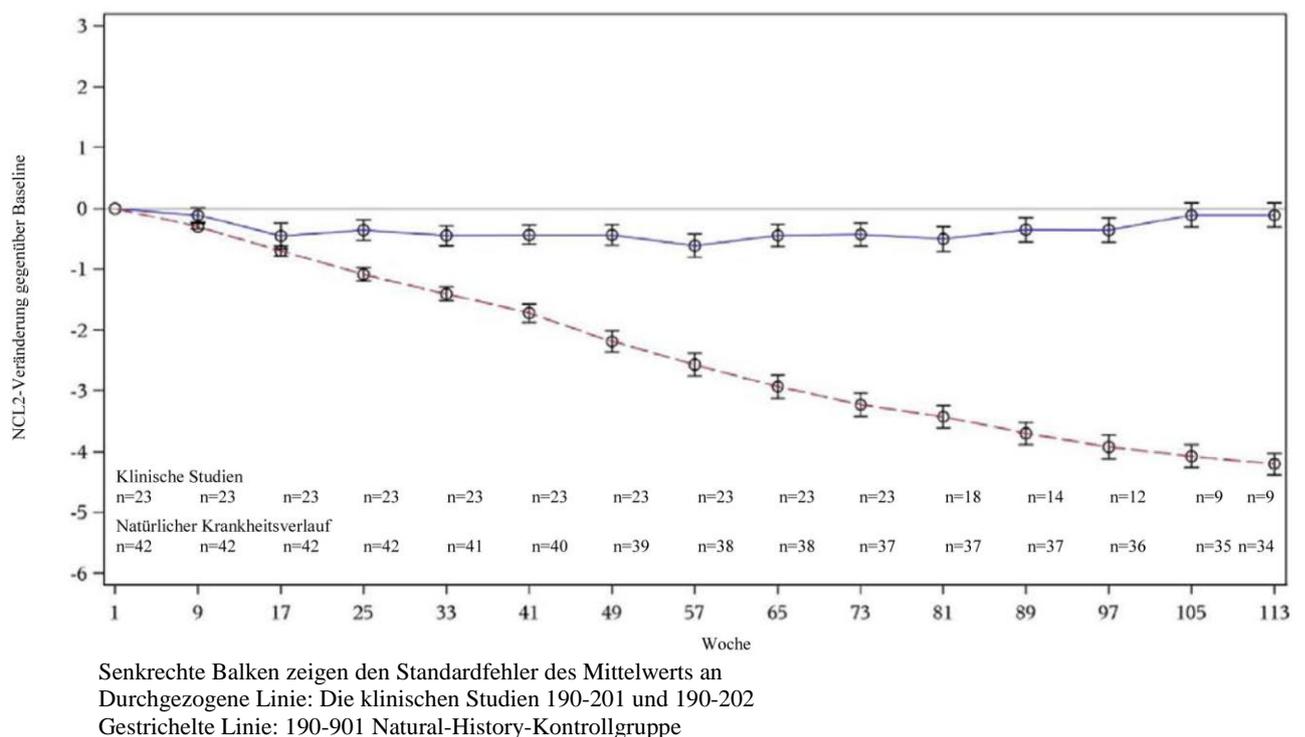
^a Patienten-Abnahmerate pro 48 Wochen: (NCL2-Wert bei Baseline - letzter NCL2-Wert) / (verstrichene Zeit in Einheiten von 48 Wochen)

^b p-Wert basierend auf 1-Proben T-Test zum Vergleich der Abnahmerate mit dem Wert 2

^c Positive Schätzungen weisen auf eine klinische Verschlechterung hin; negative Schätzungen weisen auf eine klinische Verbesserung hin

In der (am 03. Juni 2016) noch andauernden Studie 190-202 demonstriert die Verschlechterungsrate der Patienten unter Brineura gegenüber der Natural-History-Kontrollgruppe (N=42 Patienten) einen weiterhin andauernden Behandlungseffekt (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Durchschnittliche Veränderung des NCL2-Werts gegenüber Baseline (Natural-History-Kontrollgruppe vs. Patienten unter Brineura 300 mg in jeder zweiten Woche)



Visus- und Anfallswerte bleiben in Kombination mit dem NCL2-Wert (Motorik und Sprache) stabil. MRT-Volumetriemessungen zeigen eine abgeschwächte Verlustrate.

Kinder und Jugendliche

Obgleich in die Pivotalstudie keine Patienten unter 3 Jahren eingeschlossen waren, ist es von entscheidender Wichtigkeit, die Behandlung bei Kindern im frühesten Alter einzuleiten.

Die Studie 190-203 ist eine noch andauernde klinische Open-Label-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten von der Geburt bis zu einem Alter von 18 Jahren. Die Dosierung basierte auf einer Analyse der Unterschiede der Hirnmassewerte bei Kindern unter 3 Jahren. Bislang erscheinen Sicherheitsergebnisse stimmig mit dem Sicherheitsprofil, das bei älteren Kindern beobachtet wurde. Derzeit liegen keine klinischen Erfahrungen mit Brineura bei Kindern unter 2 Jahren vor (siehe Abschnitt 4.8).

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Brineura eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit NCL2 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Cerliponase alfa wurde an NCL2-Patienten untersucht, die jede zweite Woche eine intracerebroventrikuläre Infusion von 300 mg über etwa 4,5 Stunden erhalten hatten.

Alle pharmakokinetischen Parameter waren nach der erstmaligen Gabe an Tag 1 und den nachfolgenden Infusionen in Woche 5 und Woche 13 vergleichbar, was darauf hindeutet, dass bei einer Gabe von einmal in jeder zweiten Woche in einer Dosierung von 300 mg keine offensichtliche Akkumulierung oder zeitabhängige PK von Cerliponase alfa in der CSF oder im Plasma auftritt. Die pharmakokinetischen Parameter in der CSF wurden an 17 Patienten untersucht und sind in Tabelle 5 unten dargestellt. Die Pharmakokinetik von Cerliponase alfa im Plasma wurde an 13 Patienten untersucht und ergab eine mediane T_{max} von 12,0 Stunden (ab Beginn der Infusion), eine mittlere C_{max} von 1,39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und eine mittlere AUC_{0-t} von 24,1 $\mu\text{g}\cdot\text{Stunde}/\text{ml}$. Im Serum oder in der CSF vorhandene ADA hatten keine offensichtlichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik im Plasma bzw. in der CSF.

Tabelle 5: Pharmakokinetische Eigenschaften nach der ersten intracerebroventrikulären Infusion (von etwa 4 Stunden Dauer) von 300 mg Cerliponase alfa in der CSF

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

* T_{max} angegeben als Zeit vom Beginn der ca. 4-stündigen Infusion und präsentiert als Medianwert [Min., Max.], Auftreten bei der ersten Probenahme nach der Infusion

Verteilung

Das geschätzte Verteilungsvolumen von Cerliponase alfa nach der intracerebroventrikulären Infusion von 300 mg ($V_z = 435$ ml) übersteigt die normale CSF-Menge (100 ml), was eine Verteilung im Gewebe außerhalb der CSF vermuten lässt. Die großen Verhältnisse von CSF zu Plasma bei der C_{max} und der AUC_{0-t} (jeweils etwa 1000 und 400) legen nahe, dass der größte Teil des verabreichten Cerliponase alfa innerhalb der CSF verbleibt. Aufgrund der eingeschränkten Verbindung der CSF zu den betroffenen Netzhautzellen und der vorhandenen Blut-Retina-Schranke wird nicht davon ausgegangen, dass die intracerebroventrikuläre Verabreichung von Cerliponase alfa zu therapeutischen Konzentrationen im Auge führt.

Elimination

Cerliponase alfa ist ein Protein und es wird davon ausgegangen, dass es durch Peptidhydrolyse im Stoffwechsel abgebaut wird. Folglich wird nicht davon ausgegangen, dass eine eingeschränkte Leberfunktion Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Cerliponase alfa hat.

Exkretion

Die renale Eliminierung von Cerliponase alfa wird als untergeordneter Pfad für die Clearance angesehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Limitierte präklinische Daten zur Sicherheit von Cerliponase alfa stammen aus Toxizitätsstudien mit Einfachdosen an Affen sowie Mehrfachdosis-Studien an einem Hundemodell des Dackels mit klassischer spätinfantiler neuronaler Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2. Dieses Krankheitsmodell diente hauptsächlich dazu, die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Cerliponase alfa zu untersuchen, es sollte aber auch die Toxizität der Substanz beurteilt werden. Allerdings kann anhand der Ergebnisse dieser Studien an Dackeln keine zuverlässige Aussage zur Sicherheit beim Menschen gemacht werden, da die Cerliponase alfa-Infusionen nach einem anderen Schema verabreicht wurden und aufgrund von Schwierigkeiten mit dem Verweilkathetersystem und prominenten Überempfindlichkeitsreaktionen selbst innerhalb der gleichen Studie große Unterschiede auftraten. Darüber hinaus untersuchten diese Studien nur eine sehr geringe Anzahl von Tieren und überwiegend Einzeldosisgruppen und es mangelte auch an entsprechenden Kontrollgruppen. Somit ist das nichtklinische Entwicklungsprogramm in Bezug auf die klinische Sicherheit von Cerliponase alfa nicht schlüssig. Untersuchungen zur Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Brineura und Spüllösung

Dinatriumphosphat 7 H₂O

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Natriumchlorid

Kaliumchlorid

Magnesiumchlorid-Hexahydrat

Calciumchlorid-Dihydrat

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Brineura und die Spüllösung müssen nach dem Auftauen sofortangewendet werden. Das Arzneimittel sollte erst unmittelbar vor der Anwendung aus den ungeöffneten Durchstechflaschen aufgezogen werden. Wenn eine sofortige Anwendung nicht möglich ist, sind nicht geöffnete Durchstechflaschen Brineura oder Spüllösung bei 2-8 °C aufzubewahren und innerhalb von 24 Stunden zu verwenden.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (19-25 °C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollten angebrochene Durchstechflaschen oder in Spritzen aufgezogenes Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufrechtstehend im Gefrierschrank lagern (-25 °C bis -15 °C).

Tiefgekühlt lagern und transportieren (-85 °C bis -15 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Butyl-Gummistopfen mit einer Flip-Off-Kappe aus Polypropylen und einer gebördelten Versiegelung (Aluminium). Brineura hat eine grüne Flip-Off-Kappe und die Spüllösung eine gelbe Flip-Off-Kappe.

Packungen mit drei Durchstechflaschen: zwei 10-ml-Durchstechflaschen, die jeweils 150 mg Cerliponase alfa in 5 ml Lösung enthalten und eine 10-ml-Durchstechflasche, die 5 ml Spüllösung enthält.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Brineura muss mit Infusionskomponenten verabreicht werden, die sich als chemisch und physikalisch kompatibel mit Brineura und der Spüllösung erwiesen haben. Für die Verabreichung von Brineura müssen intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtungen mit CE-Kennzeichen und die im Folgenden aufgeführten oder gleichwertige Einweg-Komponenten verwendet werden.

Intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtungen, die sich mit Brineura und der Spüllösung als kompatibel erwiesen haben und in klinischen Studien zu Brineura eingesetzt wurden, sind Codman HOLTER RICKHAM und HOLTER SALMON-RICKHAM Reservoirs, Codman Ventrikelkatheter und Medtronic CSF-Ventricular Reservoir (mit Katheter).

Brineura ist kompatibel mit Einweg-Infusionskomponenten aus PVC, PVC (nicht-DEHP) Polyethylen, Polyethersulfon (PES), Polypropylen (PP) und PTFE. Folgende Einweg-Infusionskomponenten mit CE-Kennzeichen wurden in klinischen Studien zu Brineura eingesetzt:

- Spritze: Braun und BD Luer-Lok
- Verlängerungsset: Fresenius Injectomat Schlauch, Alaris CC Verlängerungsset, Vygon Lectro-Cath Verlängerungsschlauch
- Verlängerungsset mit 0,2 Micron Filter: Impromediform GmbH
- Portkanüle: Deltec GRIPPER Kanülen

Hinweise zur Vorbereitung von Brineura und der Spüllösung zur Anwendung

Die folgenden (nicht bereitgestellten) Komponenten sind für eine sachgemäße Verabreichung von Brineura und der Spüllösung erforderlich (siehe Abbildung 1 in Abschnitt 4.2). Alle Infusionskomponenten müssen steril sein. Brineura und die Spüllösung werden im gefrorenen Zustand geliefert und gelagert (siehe Abschnitt 6.4).

- Eine programmierbare Spritzenpumpe, die über einen angemessenen Abgabebereich, präzise Infusionsraten und Alarmmeldungen für Fehlinfusion oder Okklusion verfügt. Die Pumpe muss so programmierbar sein, dass das Arzneimittel mit einer gleichbleibenden Rate von 2,5 ml/Stunde abgegeben werden kann.
- Zwei mit der Pumpenausstattung kompatible Einwegspritzen. Ein Spritzenvolumen von 10 bis 20 ml wird empfohlen.
- Zwei hypoderme Einwegkanülen für Injektionsspritzen (21 G, 25,4 mm).
- Ein Einweg-Infusionsbesteck. Bei Bedarf kann ein Verlängerungsschlauch angeschlossen werden. Es wird eine Länge von 150 bis 206 cm (maximal 400 cm) und ein Innendurchmesser von 0,1 cm empfohlen.
- Ein 0,2 µm Inline-Filter ist erforderlich. Der Inline-Filter kann bereits ein fester Bestandteil des Infusionsbestecks sein. Der Inline-Filter sollte so nah wie möglich an der Portkanüle platziert werden.
- Eine nichtstanzende Portkanüle von maximal 22 Gauge und einer empfohlenen Länge von 16 mm. Für Empfehlungen hinsichtlich der Portkanüle lesen Sie bitte die Gebrauchsanweisung des Herstellers der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung.
- Eine leere sterile Einwegspritze (zum Abziehen der CSF, um die Durchgängigkeit zu prüfen).

Auftauen von Brineura und der Spüllösung

Lassen Sie die Durchstechflaschen mit Brineura und der Spüllösung etwa 60 Minuten lang bei Zimmertemperatur auftauen. Die Durchstechflaschen **nicht** auf andere Art und Weise auftauen oder erwärmen. Die Durchstechflaschen **nicht** schütteln. Während des Auftauens kommt es zu Kondenswasserbildung. Es wird empfohlen, die Durchstechflaschen zum Auftauen aus dem Umkarton zu nehmen.

Brineura und die Spüllösung müssen vollständig aufgetaut und sofort verwendet werden (siehe Abschnitt 6.3).

Die Durchstechflaschen oder Spritzen, die Brineura oder die Spüllösung enthalten, **nicht** erneut einfrieren.

Sichtprüfung der Durchstechflaschen mit dem aufgetauten Brineura und der Spüllösung

Nehmen Sie eine Sichtprüfung der Durchstechflaschen vor, um sicherzugehen, dass sie vollständig aufgetaut sind. Brineura und die Spüllösung sollten eine klare bis leicht opaleszente und farblose bis hellgelbe Färbung aufweisen. Die Durchstechflaschen mit Brineura können gelegentlich feine durchscheinende Fasern oder undurchsichtige Partikel enthalten. Bei diesen natürlich vorkommenden Partikeln handelt es sich um Cerliponase alfa. Diese Partikel werden mithilfe des 0,2 µm Inline-Filters entfernt und haben keine nachweisbare Auswirkung auf die Reinheit oder Stärke von Brineura.

Die Spüllösung kann Partikel enthalten, die sich auflösen, sobald die Lösung vollständig aufgetaut ist.

Nicht verwenden, wenn die Lösungen verfärbt sind oder andere Fremdkörper enthalten.

Aufziehen von Brineura

Beschriften Sie eine unbenutzte sterile Spritze mit „Brineura“ und stecken Sie eine Kanüle auf. Entfernen Sie die grünen Flip-Off-Kappen von beiden Durchstechflaschen, die Brineura enthalten. Ziehen Sie unter Anwendung aseptischer Technik mit der mit „Brineura“ beschrifteten sterilen Spritze das entsprechend der benötigten Dosis (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2) erforderliche Volumen Brineura-Lösung auf. Verdünnen Sie Brineura nicht. Mischen Sie Brineura nicht mit anderen

Arzneimitteln. Entsorgen Sie die Kanüle und die leeren Durchstechflaschen entsprechend den nationalen Anforderungen.

Aufziehen der Spüllösung

Berechnen Sie die Menge der Spüllösung, die nötig ist, um eine vollständige Applikation von Brineura in die Hirnventrikel zu gewährleisten. Berechnen Sie die Spülmenge, indem Sie die Priming-Volumina aller Infusionskomponenten, einschließlich der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung, addieren.

Beschriften Sie eine unbenutzte sterile Spritze mit „Spüllösung“ und stecken Sie eine Kanüle auf. Entfernen Sie die gelbe Flip-Off-Kappe von der Durchstechflasche mit der Spüllösung. Ziehen Sie unter Anwendung aseptischer Technik mit der mit „Spüllösung“ beschrifteten neuen sterilen Spritze die erforderliche Menge Spüllösung aus der Durchstechflasche auf. Entsorgen Sie die Kanüle und die Durchstechflaschen mit der restlichen Lösung entsprechend den nationalen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1192/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC
GALLI DRIVE FACILITY,
46 GALLI DRIVE, NOVATO,
94949,
USA

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist
(sind)

BioMarin International Limited
Shanbally
Ringaskiddy
Cork
Co. Cork
IRELAND

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von BRINEURA in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und sonstiger Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass allen Angehörigen der Gesundheitsberufe, die das Arzneimittel erwartungsgemäß handhaben und/oder verabreichen, in jedem Mitgliedsstaat, in dem BRINEURA in den Verkehr gebracht wird, Schulungsmaterial (d. h. eine Dosier- und Anwendungsanleitung) zur Verfügung gestellt wird, das darauf abzielt, das bedeutende festgestellte Risiko von Problemen in Zusammenhang mit der Zugangsvorrichtung (Infektion, Verstopfung, Dislokation) zu verhindern und/oder zu minimieren und das Information enthält:

- wie BRINEURA zu lagern ist;
- zu den Zugangsvorrichtungs-bezogenen Komplikationen (d. h. Infektionen, Undichtigkeit und/oder Defekt der Zugangsvorrichtung; die Unversehrtheit der Zugangsvorrichtung sollte von einem Neurochirurgen bestätigt werden);
- wie BRINEURA und die Spüllösung vorzubereiten sind;
- eine detaillierte schrittweise Beschreibung der intracerebroventrikulären Infusion von BRINEURA und der Anwendung der Spüllösung (nachdem die BRINEURA-Infusion abgeschlossen ist);
- wie die Patienten, die BRINEURA erhalten, überwacht werden sollten.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Studie 190-501. Zur Bewertung der langfristigen Unbedenklichkeit von Cerliponase alfa, einschließlich dem Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer Studie auf der Grundlage einer angemessenen Datenquelle einreichen, deren Daten von einem Patientenregister mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (CLN2) abgeleitet sind.	Jährliche Berichte, die als Teil der jährlichen Neubewertung einzureichen sind
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Studie 190-203. Zur weiteren Bewertung der Behandlungswirksamkeit als Verzögerung der Progression auf der klinischen CLN2-Motorik-Sprach-Skala und zur weiteren Bewertung der Unbedenklichkeit und Verträglichkeit von Cerliponase alfa reicht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie 190-203 (unter Einschluss von mindestens 5 Patienten unter dem Alter von 2 Jahren) ein.	Juli 2020

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Brineura 150 mg Infusionslösung
Cerliponase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche Brineura enthält 150 mg Cerliponase alfa in 5 ml Lösung (30 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile von Brineura und der Spüllösung:

Dinatriumphosphat 7 H₂O

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Natriumchlorid

Kaliumchlorid

Magnesiumchlorid-Hexahydrat

Calciumchlorid-Dihydrat

Wasser für Injektionszwecke

Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

Zwei Durchstechflaschen mit Brineura

Eine Durchstechflasche mit Spüllösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung

Bei Zimmertemperatur auftauen lassen und sofort anwenden.

Packungsbeilage beachten.

Zur intracerebroventrikulären Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Angebrochene Durchstechflaschen oder Arzneimittel, das in eine Spritze aufgezogen wurde, sind sofort anzuwenden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Aufrechtstehend im Gefrierschrank lagern (-20 °C ± 5 °C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Tiefgekühlt lagern und transportieren (-85 °C bis -15 °C).

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1192/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Brineura 150 mg Infusionslösung
Cerliponase alfa
Zur intracerebroventrikulären Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

150 mg/5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Vor der Anwendung auftauen.
Brineura vor der Spüllösung verabreichen.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Spüllösung für Brineura
Zur intracerebroventrikulären Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Vor der Anwendung auftauen.
Die Spüllösung nach Brineura verabreichen.

B. PACKUNGSBEILAGE

Packungsbeilage: Information für Anwender

Brineura 150 mg Infusionslösung Cerliponase alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Brineura und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Brineura bei Ihnen oder Ihrem Kind angewendet wird?
3. Wie ist Brineura anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Brineura aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Brineura und wofür wird es angewendet?

Brineura enthält den Wirkstoff Cerliponase alfa, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Enzymersatztherapien bekannt sind. Es wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit neuronaler Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase-1 (TPP1)-Mangel bezeichnet..

Menschen mit NCL2 haben entweder zu wenig oder gar kein Enzym TPP1; das verursacht eine Anhäufung von Substanzen, die als lysosomale Speichermaterialien bezeichnet werden. Bei Menschen mit NCL2 häufen sich diese Materialien in bestimmten Teilen des Körpers an, hauptsächlich im Gehirn.

Wie Brineura wirkt

Dieses Arzneimittel ersetzt das fehlende Enzym TPP1. Dadurch wird die Anhäufung der lysosomalen Speichermaterialien minimiert. Dieses Arzneimittel verlangsamt das Fortschreiten der Erkrankung.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Brineura bei Ihnen oder Ihrem Kind angewendet wird?

Sie dürfen Brineura nicht erhalten:

- Wenn Sie oder Ihr Kind eine lebensbedrohliche allergische Reaktion gegenüber Cerliponase alfa oder einem der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels hatte(n) und diese Reaktion auch bei einer erneuten Gabe von Cerliponase alfa wieder auftritt.
- Wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind eine Vorrichtung implantiert wurde, die überschüssige Flüssigkeit aus dem Gehirn ableitet.
- Wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind aktuell Anzeichen für eine vorrichtungsbedingte Infektion oder Probleme mit der Zugangsvorrichtung bestehen. Ihr Arzt kann entscheiden, die Behandlung fortzusetzen, sobald die Infektion abgeklungen ist bzw. die Probleme beseitigt wurden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie oder Ihr Kind Brineura erhalten.

- Bei Ihnen oder Ihrem Kind kann es während der Behandlung mit Brineura zu Problemen mit der implantierten Zugangsvorrichtung kommen, (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“), einschließlich einer Infektion oder eines Defekts der Vorrichtung. Wenn die Vorrichtung ersetzt werden muss oder bis die Infektion abgeklungen ist, muss die Behandlung eventuell unterbrochen werden. Bei Fragen zu Ihrer Zugangsvorrichtung wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.
- Mit Brineura sind lebensbedrohliche allergische Reaktionen möglich. Ihr Arzt wird Sie oder Ihr Kind auf Anzeichen für lebensbedrohliche allergische Reaktionen überwachen, z.B. Nesselausschlag, Juckreiz oder Flush, Schwellungen der Lippen, Zunge und/oder des Rachens, Kurzatmigkeit, Heiserkeit, Blaufärbung der Fingerspitzen oder Lippen, Muskelschlaffheit, Ohnmacht oder Inkontinenz.
- Ihr Arzt wird bei Ihnen oder Ihrem Kind vor, während und nach der Behandlung die Herzfrequenz, den Blutdruck, die Atemfrequenz und die Temperatur messen. Ihr Arzt kann bei Bedarf auch weitere Überwachungsmaßnahmen anordnen.
- Ihr Arzt wird alle 6 Monate ein EKG aufzeichnen, um Ihr Herz bzw. das Ihres Kindes auf Anomalien der elektrischen Aktivität zu untersuchen. Wenn bei Ihnen oder Ihrem Kind Herzprobleme in der Vorgeschichte bestehen, wird der Arzt oder das medizinische Fachpersonal bei jeder Infusion Ihre Herzaktivität bzw. die Ihres Kindes überwachen.
- Eventuell verschickt Ihr Arzt Proben Ihrer Hirnflüssigkeit, um sie auf Infektionszeichen untersuchen zu lassen.
- Brineura wurde noch nicht an Patienten mit bestehender fortgeschrittener Erkrankung zu Beginn der Behandlung oder an Kinder unter 2 Jahren verabreicht. Ihr Arzt wird besprechen, ob Brineura das Richtige für Sie oder Ihr Kind ist.

Anwendung von Brineura zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Sie sollten während der Schwangerschaft keine Brineura-Behandlung erhalten, sofern dies nicht eindeutig erforderlich ist.

Es ist nicht bekannt, ob Brineura in die Muttermilch ausgeschieden wird. Das Stillen soll während der Behandlung mit Brineura unterbrochen werden.

Es ist nicht bekannt, ob sich Brineura auf die menschliche Fortpflanzungsfähigkeit auswirkt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht bekannt, ob Brineura Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Brineura enthält Natrium:

Jede Durchstechflasche enthält 44 mg Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist Brineura anzuwenden?

Für die Implantation der Zugangsvorrichtung für Brineura wird bei Ihnen oder Ihrem Kind eine Operation erforderlich sein. Die Vorrichtung sorgt dafür, dass das Arzneimittel einen bestimmten Bereich des Gehirns erreicht.

Brineura wird in einem Krankenhaus oder einer Klinik von einem Arzt, der über Erfahrung in der intracerebroventrikulären Anwendung (die Infusion in die Gehirnflüssigkeit) von Arzneimitteln verfügt, verabreicht.

Brineura wurde nicht bei Patienten angewendet, die (zu Beginn der klinischen Studie) unter 2 Jahre oder älter als 8 Jahre waren. Für einige Patienten im Alter von 2 Jahren liegen eingeschränkte Erfahrungen vor.

Die empfohlene Dosierung von Brineura hängt von Ihrem Alter bzw. dem Ihres Kindes ab und sie wird einmal in jeder zweiten Woche wie folgt verabreicht:

- Geburt bis < 6 Monate: 100 mg
- 6 Monate bis < 1 Jahr: 150 mg
- 1 Jahr bis < 2 Jahre: 200 mg (die ersten 4 Dosen), 300 mg (alle weiteren Dosen)
- \geq 2 Jahre: 300 mg

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihre Dosis oder die Dosis Ihres Kindes oder die Anwendungszeit des Arzneimittels anpasst, wenn die Infusion nicht vertragen wird, wenn eine allergische Reaktion auftritt oder falls es zu einem möglichen Anstieg des Hirndrucks kommt.

Das Arzneimittel wird langsam durch die implantierte Vorrichtung gepumpt. Nach der Verabreichung des Arzneimittels wird eine weitere, kürzere Infusion mit einer Lösung vorgenommen, die dazu dient, Brineura aus den Infusionskomponenten herauszuspülen, damit die gesamte Dosis das Gehirn erreicht. Das Arzneimittel und die Spüllösung werden je nach der Dosis, die Sie oder Ihr Kind erhalten, über einen Zeitraum von etwa 2 bis 4,5 Stunden verabreicht. Je nach Ansprechen während der Behandlung kann Ihr Arzt die Dosis oder die Infusionsgeschwindigkeit verringern.

Ihr Arzt kann Ihnen oder Ihrem Kind vor jeder Behandlung mit Brineura Arzneimittel verabreichen, um Nebenwirkungen zu reduzieren, die während oder kurz nach der Behandlung auftreten können, z.B. Antipyretika, um Fieber zu senken oder Antihistaminika, um eine allergische Reaktion zu behandeln.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bitte informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der Folgenden bemerken:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Fieber
- Erbrechen
- Reizbarkeit
- Krampfanfälle
- Reaktionen während oder kurz nach der Gabe des Arzneimittels, wie z.B. Nesselausschlag, Juckreiz oder Flush, Schwellungen der Lippen, Zunge und/oder des Rachens, Kurzatmigkeit, Heiserkeit, Blaufärbung der Fingerspitzen oder Lippen, Muskelschlaffheit, Ohnmacht oder Inkontinenz.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Zugangsvorrichtungsbedingte, bakterielle Infektionen
- Verlangsamter Puls

- Zugangsvorrichtung funktioniert aufgrund einer Blockierung, die während der Vorbereitung der Infusion festgestellt wird, nicht ordnungsgemäß

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Zugangsvorrichtung ist verrutscht und funktioniert bei der Vorbereitung der Infusion nicht ordnungsgemäß

Dieses Arzneimittel kann auch andere Nebenwirkungen verursachen:

Sehr häufige Nebenwirkungen:

- Kopfschmerzen
- Erhöhung oder Verminderung von Protein in der Hirnflüssigkeit
- Anomalien der elektrischen Herzaktivität (EKG)
- Erhöhte Zellzahl in der Rückenmarksflüssigkeit, festgestellt in der Laborüberwachung
- Infektion von Nase oder Rachen (Erkältung)
- Probleme mit der Kanüle (Infusionskanüle fällt aus der implantierten Vorrichtung heraus)

Häufige Nebenwirkungen:

- Schmerzen
- Hautausschlag
- Nesselausschlag
- Herabsinken des Kopfes (sodass das Kinn Richtung Brust fällt)
- Magenschmerzen
- Undichtigkeit der Zugangsvorrichtung
- Blasenbildung im Mund oder auf der Zunge
- Schwellung oder Rötung des Augenlids oder des weißen Bereichs des Auges
- Nervosität
- Magen-Darm-Störungen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Brineura aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf den Durchstechflaschen und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufrechtstehend im Gefrierschrank lagern (-25 °C bis -15 °C).

Tiefgekühlt lagern und transportieren (-85 °C bis -15 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Brineura und die Spüllösung müssen nach dem Auftauen sofort angewendet werden. Das Arzneimittel sollte erst unmittelbar vor der Anwendung aus den ungeöffneten Durchstechflaschen aufgezogen werden. Wenn eine sofortige Anwendung nicht möglich ist, sind nicht geöffnete Durchstechflaschen Brineura oder Spüllösung bei 2-8 °C aufzubewahren und innerhalb von 24 Stunden zu verwenden.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (19-25 °C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollten angebrochene

Durchstechflaschen oder in Spritzen aufgezogenes Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Die Aufbewahrung von Brineura liegt in der Verantwortung Ihres Arztes oder Apothekers. Sie sind auch dafür zuständig, nicht verwendetes Brineura ordnungsgemäß zu entsorgen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Brineura enthält

- Der Wirkstoff ist Cerliponase alfa.
Jede Durchstechflasche Brineura enthält 150 mg Cerliponase alfa in 5 ml Lösung.
Jeder Milliliter der Infusionslösung enthält 30 mg Cerliponase alfa.
- Die sonstigen Bestandteile von Brineura und der Spüllösung sind: Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid-Hexahydrat, Calciumchlorid-Dihydrat und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 „Brineura enthält Natrium“).

Wie Brineura aussieht und Inhalt der Packung

Bei Brineura und der Spüllösung handelt es sich um Infusionslösungen.

Die Lösungen sind klar bis leicht opaleszent und farblos bis hellgelb; die Brineura-Lösung kann gelegentlich feine durchscheinende Fasern oder undurchsichtige Partikel enthalten.

Packungen mit 3 Durchstechflaschen (zwei Durchstechflaschen mit Brineura und eine Durchstechflasche mit Spüllösung), die jeweils 5 ml Lösung enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Anhang IV

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „aussergewöhnlichen Umständen“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.