

▼ 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.

*In Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 17,4 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 wird angewendet 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

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Brineura bei Kindern von 1 bis 9 Jahren begonnen. Für Kinder unter 1 Jahr liegen keine klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 5.1). Die für Kinder unter 2 Jahren vorgeschlagene Dosierung folgt Schätzungen auf der Grundlage der Hirnmasse. Die Behandlung sollte auf der Grundlage des vom Arzt ermittelten Nutzens und der Risiken für den individuellen Patienten erfolgen. Es ist wichtig, die Behandlung der Patienten so früh wie möglich einzuleiten.

Die für Patienten gewählte Dosierung hängt vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung ab und sollte dementsprechend angepasst werden (siehe Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1

Art der Anwendung

Zur intracerebroventrikulären Anwendung.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der 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 das Arzneimittel 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 das Arzneimittel und die Spüllösung beträgt 2,5 ml/Stunde. Die gesamte Infusionsdauer des Arzneimittels 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.

- Beschriften Sie den Infusionsschlauch mit „Nur zur intracerebroventrikulären Infusion“.
- 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.
- Füllen Sie die Infusionskomponenten mit Brineura.
- Nehmen Sie eine Sichtprüfung der Kopfhaut auf Anzeichen für Undichtigkeiten oder Defekte an der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung oder mögliche Infektionen 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).
- Bereiten Sie die Kopfhaut unter Anwendung einer aseptischen Technik gemäß dem Versorgungsstandard der Einrichtung für die intracerebroventrikuläre Infusion vor.
- Führen Sie die Portkanüle in die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung ein.
- 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 soll-

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

ten 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 Abgabever sagen.
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.

Siehe Abbildung 1

Intracerebroventrikuläre 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 Abgabever sagen.
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

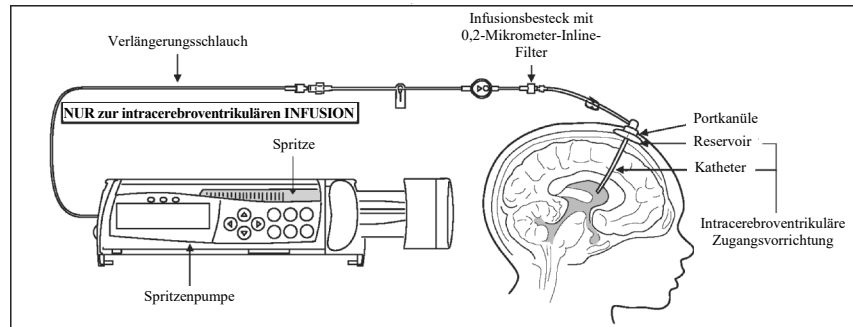


Abbildung 1: Montage des Infusionssystems

andere Abfallmaterialien entsprechend den nationalen Anforderungen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktion gegen den Wirkstoff oder einen 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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Komplikationen durch die Applikationsvorrichtung

Um das Infektionsrisiko zu senken, muss Brineura unter Anwendung einer aseptischen Technik verabreicht werden. Bei mit Brineura behandelten Patienten sind Infektionen beobachtet worden, die durch die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung verursacht wurden, einschließlich subklinischer Infektionen und Meningitis (siehe Abschnitt 4.8). Meningitis kann sich durch folgende Symptome äußern: Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifheit, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit, Erbrechen und veränderter Gemütszustand. CSF-Proben sollten routinemäßig für Untersuchungen eingeschickt werden, um subklinische Infektionen an der Vorrichtung aufzudecken. In klinischen Studien wurden Antibiotika verabreicht, die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung wurde ersetzt und die Behandlung mit Brineura fortgesetzt.

Vor jeder Infusion müssen Angehörige der Gesundheitsberufe eine Sichtprüfung der Kopfhaut vornehmen, um sicherzustellen, dass die Haut intakt ist und die intracerebro-

ventrikuläre Zugangsvorrichtung nicht beschädigt ist. Häufige Anzeichen für Undichtigkeiten der Vorrichtung und Defekt an der Vorrichtung sind u. a. Schwellungen, Erythem der Kopfhaut, Extravasation von Flüssigkeit oder eine Ausbeulung der Kopfhaut in der Umgebung oder über der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung. Diese Anzeichen können jedoch auch im Zusammenhang mit Infektionen auftreten, die durch die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung verursacht wurden.

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). Da die Anzeichen und Symptome einer durch die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung verursachten Infektion nicht ersichtlich sein können, sollten CSF-Proben routinemäßig für Untersuchungen eingeschickt werden, um subklinische Infektionen an der Vorrichtung aufzudecken. 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.

Nach Langzeitanwendung tritt Materialersetzung der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung auf. Dies ergaben die vorausgehenden Ergebnisse von Laborversuchen und Beobachtungen in klinischen Studien nach etwa 4-jähriger Anwendung. In zwei klinischen Fällen zeigte die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung zum Zeitpunkt der Infusion keine Anzeichen eines Defekts; nach dem Entfernen war jedoch Materialersetzung der Zugangsvorrichtung erkennbar, die mit den Daten aus Laborversuchen mit der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung übereinstimmte. Die Zugangsvorrichtungen wurden ausgetauscht und die Patienten nahmen die Behandlung mit Brineura wieder auf.

Ein Austausch der Zugangsvorrichtung sollte vor Ablauf von 4 Jahren einer regelmäßigen Verabreichung von Brineura erwogen werden. Es muss jedoch stets sichergestellt werden, dass die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung in Übereinstimmung mit

den Vorschriften des jeweiligen Medizinprodukte-Herstellers verwendet wird.

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 Hydrocephalus, 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).

Anaphylaktische Reaktionen

Es wurde über anaphylaktische Reaktionen im Zusammenhang mit Brineura berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme müssen bei der Verabreichung von Brineura die entsprechenden medizinischen Versorgungsmöglichkeiten bereitstehen. Wenn anaphylaktische Reaktionen auftreten, ist die Infusion unverzüglich abzubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten. Die Patienten sind während und nach der Infusion engmaschig zu überwachen. Wenn eine Anaphylaxie auftritt, ist bei einer erneuten Verabreichung Vorsicht geboten.

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 17,4 mg Natrium pro Durchstechflasche Brineura und Spüllösung, entsprechend 0,87 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte klinische Daten zur Einleitung der Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf vor, und für Kinder unter 1 Jahr sind keine klinischen Daten verfügbar. Bei Neugeborenen kann die Integrität der Blut-Hirn-Schranke herabgesetzt sein. Bei Kindern unter 3 Jahren war die erhöhte Exposition der Peripherie gegenüber dem Arzneimittel nicht mit einer ein-

deutigen Veränderung des Sicherheitsprofils verbunden (siehe Abschnitt 4.8, 5.2).

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

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cerliponase alfa bei Schwangeren vor. Es wurden mit Cerliponase alfa keine tierexperimentellen Studien zur Fortpflanzung durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Cerliponase alfa 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 gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Cerliponase alfa / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/ Kind kann nicht ausgeschlossen werden. 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 Cerliponase alfa 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 38 Patienten mit NCL2, die im Rahmen von klinischen Studien von bis zu 309 Wochen Länge mindestens eine Dosis Brineura erhalten haben, sowie anhand von Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen bewertet. Die häufigsten (> 20 %) in klinischen Studien zu Brineura beobachteten Nebenwirkungen waren Fieber, Krampfanfälle, verringertes CSF-Protein, EKG-Abweichungen, Erbrechen, Probleme mit der Kanüle, Infektion im Zusammenhang mit einem Medizinprodukt 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-Konvention aufgeführt, definiert wie folgt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Krämpfe

Krampfanfälle sind eine häufige Manifestation der NCL2-Krankheit, ihr Auftreten ist bei dieser Population zu erwarten. In klinischen Studien trat bei 31 von 38 (82 %) Patienten, die Cerliponase alfa erhielten, ein Ereignis auf, das der standardisierten MedDRA-Abfrage für Krampfanfälle zugeordnet werden konnte. Die am häufigsten berichteten Krampfergebnisse waren Krampfanfälle, Epilepsie und generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Insgesamt wurde von 4 % der Krampfergebnisse 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 19 von 38 (50 %) der mit Brineura behandelten Patienten beobachtet. Bei 6 Patienten traten schwere (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 3) Überempfindlichkeitsreaktionen auf und kein Patient brach die Behandlung ab. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 5 von 8 (63 %) Patienten < 3 Jahren berichtet, verglichen mit 14 von 30 (47 %) Patienten ≥ 3 Jahren. 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6103 77 0
Fax: +49 6103 77 1234
Website: www.pei.de

Tabelle 2: Häufigkeit von Nebenwirkungen mit Brineura

MedDRA Systemorganklasse	MedDRA Bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vorrichtungsbedingte Infektionen ^a Meningitis	Sehr häufig Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen Anaphylaktische Reaktionen	Sehr häufig Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Krampfanfälle ^b Kopfschmerzen CSF-Pleozytose	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig
Herzerkrankungen	Bradykardie	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag Urtikaria	Häufig Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Fieber ^c Nervosität Reizung am Ort eines Medizinprodukts	Sehr häufig Häufig Häufig
Untersuchungen	Erhöhtes CSF-Protein EKG-Abweichungen Vermindertes CSF-Protein	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig
Produktprobleme	Problem mit der Vorrichtung: Undichtigkeit der Vorrichtung Problem mit der Kanüle ^d Funktionsstörung eines Medizinprodukts Verschluss eines Medizinprodukts ^e Bruch eines Medizinprodukts Dislokation eines Medizinprodukts ^f	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Nicht bekannt

^a *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis*

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

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

^d Verrutschen der Infusionskanüle

^e Obstruktion des Katheterdurchflusses

^f In klinischen Studien trat keine Dislokation der Vorrichtung auf

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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.

Immunogenität

Es wurden sehr häufig Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA) im Serum und in der CSF nachgewiesen. Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet. Allerdings sind die Daten begrenzt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brineura wurden in drei klinischen Open-Label-Studien bei insgesamt 38 Patienten mit NCL2 im Alter von 1 bis 9 Jahren zur Baseline im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit NCL2 aus einer Datenbank mit Informationen zum natürlichen Krankheitsverlauf verglichen (Kontrollgruppe mit natürlichem Krankheitsverlauf [Natural-History-Kontrollgruppe]) untersucht. Zur Beurteilung der Krankheitsprogression (MS-Wert auf der klinischen Bewertungsskala für NCL2) 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.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

In der Pivotstudie 190–201 wurden insgesamt wurden 24 Patienten im Alter von 3 bis 9 Jahren zur Baseline mit 300 mg Brineura in jeder zweiten Woche behandelt. Davon 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 ML-Wert zur 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).

Bei insgesamt 20 von 23 (87 %) Patienten, die 48 Wochen lang Brineura erhielten, kam es nicht zu einer unumkehrbaren 2-Punkte-Verschlechterung, jedoch zu der erwarteten Verschlechterung um 2 Punkte in 48 Wochen bei der unbehandelten Patientenpopulation ($p = 0,0002$, Binomialtest unter Annahme von $p_0 = 0,50$). Bei insgesamt 15 von 23 (65 %) Patienten wurde keine allgemeine Verschlechterung des ML-Werts verzeichnet, unabhängig vom Baselinewert, und bei 2 dieser 15 Patienten verbesserte sich der Wert während der Behandlungsphase um einen Punkt. Fünf Patienten zeigten eine Abnahme um einen Punkt und 3 Patienten zeigten eine Abnahme um 2 Punkte.

Alle 23 Patienten schlossen die Studie 190–201 ab und nahmen an der Verlängerungsstudie 190–202 teil, in der sie über eine Gesamtdauer von 288 Wochen alle zwei Wochen mit 300 mg Brineura behandelt wurden. Die Wirksamkeitsergebnisse aus den Studien 190–201 und 190–202 wurden kombiniert und mit der Natural-History-Kontrollgruppe verglichen, die Patienten umfasste, die die Einschlusskriterien für die Studien 190–201 und 190–202 erfüllten. Die mediane Zeit bis zu einer unumkehrbaren 2-Punkte-Verschlechterung oder einem ML-Wert von 0 betrug bei mit Brineura behandelten Patienten ($N = 23$) 272 Wochen, verglichen mit 49 Wochen in der Natural-History-Kontrollgruppe ($N = 42$) (Hazard-Ratio 0,14, 95 %-KI 0,06 bis 0,33; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines ML-Werts von 0, d. h. bis zum Verlust jeglicher Geh- und Kommunikationsfähigkeit, wurde bei mit Brineura behandelten Patienten nicht erreicht, verglichen mit 109 Wochen in der Natural-History-Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0,01; 95 %-KI 0,00 bis 0,08; $p < 0,0001$).

Eine explorative Überlebensanalyse ergab, dass das geschätzte mediane Sterbealter in der Natural-History-Kontrollgruppe 10,4 Jahre betrug; 95 %-KI 9,5 bis 12,5 Jahre. Bei den mit Brineura behandelten Patienten traten während der Studie keine Todesfälle auf, das mediane (min.; max) Alter bei der

letzten Beurteilung betrug 10,3 (7,8; 13,1) Jahre (N = 23).

Die durchschnittliche Verschlechterungsrate der Patienten, die mit Brineura 300 mg in jeder zweiten Woche behandelt wurden, lag bei 0,38 Punkten in 48 Wochen. Wenn man dies mit der geschätzten Verschlechterungsrate beim natürlichen Krankheitsverlauf von 2,13 Punkten in 48 Wochen 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.

Siehe Tabelle 4

Die geschätzte durchschnittliche Veränderung gegenüber Baseline bei Patienten unter Brineura gegenüber der Natural-History-Kontrollgruppe (N = 42) zeigte eine Abschwächung der Krankheitsprogression und einen weiterhin andauernden Behandlungseffekt bis zur letzten Beurteilung (Woche 321) (siehe Abbildung 2).

Siehe Abbildung 2

MRT-Volumetriemessungen zeigen eine abgeschwächte Verlustrate.

In der Studie 190–203 wurden insgesamt 14 Patienten mit NCL2 im Alter von 1 bis 6 Jahren zur Baseline (8 von 14 unter 3 Jahren) bis zu 142,6 Wochen lang mit Brineura behandelt (1 Patient beendete die Teilnahme an der Studie, um eine am Markt verfügbare Behandlung zu erhalten), und es fand eine Sicherheitsnachbeobachtung über 24 Wochen statt. Der mittlere (SD) ML-Wert zur Baseline betrug 4,6 (1,69) mit einem Bereich von 1 bis 6.

Mit Brineura behandelte Patienten wurden nach Alter, Motorik-Sprache-Wert bei NCL2 und kombiniertem Genotyp mit Patienten mit natürlichem Krankheitsverlauf abgeglichen. Die mittlere ($\pm$ SD) Verschlechterungsrate auf der ML-Skala betrug 0,15 (0,243) Punkte in 48 Wochen bei den mit Brineura behandelten Patienten (N = 12) und 1,30 (0,857) Punkte in 48 Wochen bei den entsprechend abgestimmten Vergleichspatienten mit natürlichem Krankheitsverlauf (N = 29). Es gab einen mittleren Unterschied von 1,15 Punkten (SE 0,174), 95 %-KI 0,80; 1,50 Punkte in Bezug auf die Verschlechterungsrate zwischen den Gruppen; $p < 0,0001$.

Die mediane Zeit bis zu einer unumkehrbaren 2-Punkte-Verschlechterung oder einem Wert von 0 bei mit Brineura behandelten Patienten wurde bei der letzten Beurteilung (Woche 169) nicht erreicht, verglichen mit 103 Wochen bei den Vergleichspatienten mit natürlichem Krankheitsverlauf (Hazard Ratio 0,091; 95 %-KI 0,021; 0,393; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zu einem ML-Score von 0 wurde bei mit Brineura behandelten Patienten nicht erreicht, verglichen mit 163 Wochen bei den entsprechenden Vergleichspatienten mit natürlichem Krankheitsverlauf (Hazard Ratio 0,00; 95 %-KI 0,00; 0,00; $p = 0,0032$). Insgesamt 10 von 12 (83 %) der behandelten Patienten hatten zwischen Baseline und der letzten Beurteilung eine Verschlechterung um weniger als 2 Punkte

Tabelle 3: Motorik-Sprache-Wert – Klinische Bewertungsskala für NCL2

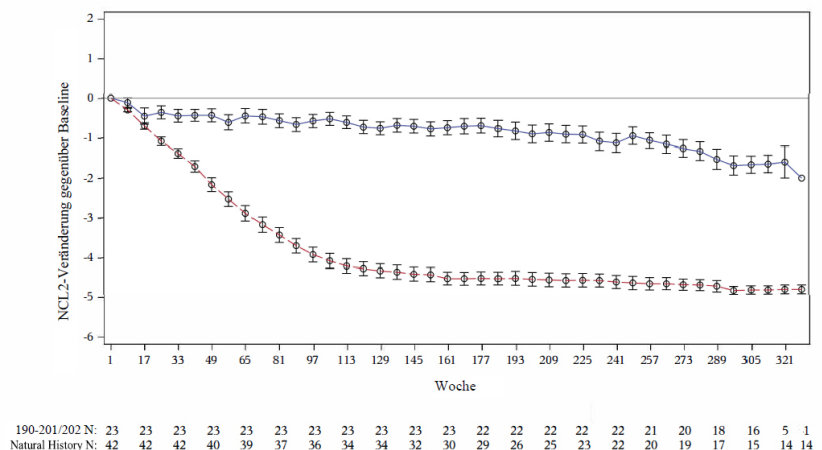
Domäne	Wert	Bewertung
Motorik	3	Größtenteils normaler Gang. Keine deutliche Ataxie, keine pathologischen Stürze.
	2	Unabhängiges Gehen, definiert als Fähigkeit, ohne Unterstützung 10 Schritte zu gehen. Zeigt offensichtliche Instabilität und stürzt eventuell zeitweise.
	1	Benötigt fremde Hilfe zum Gehen 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.

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	190–201/202 Teilnehmer Insgesamt (n = 23)	Natural-History-Kontrollgruppe (n = 42)	p-Wert ^b
Mittelwert (SD)	0,38 (0,499) ^c	2,13 (0,952) ^c	< 0,0001
Median	0,30	2,08	
Min., Max.	0,00; 2,18	0,45; 4,27	
95 % KI Grenzen	0,16; 0,59	1,84; 2,43	

- ^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

Abbildung 2: Durchschnittliche Veränderung des Motorik-Sprache-Werts (0–6 Punkte) gegenüber Baseline (Natural-History-Kontrollgruppe vs. Patienten unter Brineura 300 mg in jeder zweiten Woche)



Senkrechte Balken zeigen den Standardfehler des Mittelwerts an.
 Durchgezogene Linie: Die klinischen Studien 190–201 und 190–202
 Gestrichelte Linie: 190–901 Natural-History-Kontrollgruppe

auf der ML-Skala. Acht Patienten (67 %) zeigten keine klinische Progression auf der ML-Skala, zwei (17 %) zeigten eine Verschlechterung um einen Punkt und 2 (17 %) zeigten eine Verschlechterung um 2 Punkte. Keiner der behandelten Patienten erreichte

einen ML-Wert von null im Vergleich zu 10 von 29 (34 %) der entsprechenden Vergleichspatienten mit natürlichem Krankheitsverlauf.

Bei Patienten unter 3 Jahren betrug die mittlere (SD) Verschlechterungsrate auf der ML-Skala 0,04 (0,101) Punkte in 48 Wochen bei behandelten Patienten (N = 8), verglichen mit 1,09 (0,562) Punkten in 48 Wochen bei entsprechenden Vergleichspatienten mit natürlichem Krankheitsverlauf (N = 20) (Differenz 1,05 Punkte; $p < 0,0001$). Sieben der behandelten Patienten unter 3 Jahren mit einem ML-Wert von 6 zur Baseline hatten zum letzten gemessenen Zeitpunkt einen ML-Wert von 6 behalten, d. h. einen größtenteils normalen Gang und eine größtenteils normale Sprache. Drei dieser 7 Patienten wiesen in Woche 145 keine weiteren NCL2-Symptome gemäß der Beurteilung anhand der NCL2-Beurteilungsskala, Bildgebung des Gehirns und unerwünschten Ereignisse auf, wohingegen alle entsprechenden Vergleichspatienten symptomatisch geworden waren. In dieser Population kam es bei den mit Brineura behandelten Patienten zu einer Verzögerung des Krankheitsausbruchs.

Außergewöhnliche Umstände

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 Akkumulation oder zeitabhängige Pharmakokinetik 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 Stunden (ab Beginn der Infusion), eine mittlere C_{max} von 1,39 µg/ml und eine mittlere AUC_{0-t} von 24,1 µg-Stunde/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} , µg/ml	1 490 (942)
AUC_{0-t} , µg-Stunde/ml	9 510 (4 130)
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 1 000 und 400) legen nahe, dass der größte Teil des verabreichten Cerliponase alfa innerhalb des zentralen Nervensystems 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.

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

Kinder von 0 bis 3 Jahren

Pädiatrische NCL2-Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahren (n = 2) und von 2 bis < 3 Jahren (n = 6) erhielten bis zu 144 Wochen lang Cerliponase alfa gemäß dem empfohlenen pädiatrischen Dosierungsschema. Die CSF-Exposition lag innerhalb des Bereichs, der in der Pivotstudie als sicher und wirksam eingestuft wurde. Die Plasmaexposition bei jüngeren Patienten war tendenziell höher als der in der Pivotstudie beschriebene Bereich, allerdings war die höhere Plasmaexposition nicht mit deutlichen Änderungen im Sicherheitsprofil verbunden. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Patienten unter 1 Jahr vor.

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 Hundemo-

dell 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 Infusionslösung und Spüllösung

Dinatriumhydrogenphosphat 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 im Kühlschrank (2 °C bis 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 °C bis 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). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Transport der Durchstechflaschen

Tiefgekühlt transportieren und abgeben (–85 °C bis –15 °C).

6.5 Art und Inhalt des BehältnissesBrineura Infusionslösung und Spüllösung

Durchstechflasche (Glas Typ I) mit einem Butyl-Gummistopfen mit Fluorpolymer-Beschichtung 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.

Packungsgröße:

Jede Packung enthält zwei Durchstechflaschen, die jeweils 150 mg Cerliponase alfa in 5 ml Infusionslösung enthalten, und eine 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.

Brineura ist kompatibel mit intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtungen mit einer Silikonkuppel und einer Basis aus Edelstahl oder Polypropylen, die mit einem Silikonkatheter verbunden ist.

Brineura ist kompatibel mit Einweg-Infusionskomponenten aus PVC, PVC (nicht-DEHP) Polyethylen, Polyethersulfon (PES), Polypropylen (PP) und PTFE.

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 cm 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 Be-

standteil 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.

Beseitigung

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:
30. Mai 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

12/2023

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt