



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament BRINEURA® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament BRINEURA® (RMA version 06/2021).

BRINEURA® 150 MG SOLUTION POUR PERFUSION (CERLIPONASE ALFA)

▼ **CE MÉDICAMENT FAIT L'OBJET D'UNE SURVEILLANCE SUPPLÉMENTAIRE**

GUIDE SUR LA POSOLOGIE ET L'ADMINISTRATION

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP (en annexe) avant de prescrire Brineura.

Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament »

Version N° 1



Préparation à l'administration de BRINEURA®¹

BRINEURA® est indiqué pour le traitement de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 (CLN2), également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1 (TPP1).

Les étapes suivantes sont recommandées pour le choix de la posologie et l'administration de BRINEURA® se basant sur le Résumé des caractéristiques du produit. Se reporter au Résumé des caractéristiques du produit, aux recommandations du médecin ainsi qu'aux politiques et procédures en vigueur dans l'établissement pour obtenir des informations et des conseils supplémentaires.

BRINEURA® doit être administré exclusivement par voie intracérébroventriculaire. BRINEURA® ne peut être administré que dans un établissement de santé par un professionnel de santé formé qui maîtrise l'administration intracérébroventriculaire.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi relatives au dispositif intracérébroventriculaire¹

BRINEURA® doit être administré en utilisant une technique aseptique afin de réduire le risque d'infection. Lors des études cliniques, des cas d'infection liée au dispositif d'accès intracérébroventriculaire ont été observés. Dans ces cas, des antibiotiques ont été administrés, le dispositif d'accès intracérébroventriculaire a parfois été remplacé et le traitement par BRINEURA® a été poursuivi.

Avant chaque perfusion, les professionnels de santé doivent examiner le cuir chevelu pour vérifier l'intégrité de la peau et s'assurer que le dispositif d'accès intracérébroventriculaire n'est pas altéré. Un examen du site de perfusion et une vérification de la perméabilité doivent être réalisés afin de détecter des fuites et/ou un dysfonctionnement du dispositif d'accès intracérébroventriculaire avant le début de la perfusion de BRINEURA®. Il peut s'avérer nécessaire de consulter un neurochirurgien pour confirmer l'intégrité

du dispositif. Le traitement par BRINEURA® doit être interrompu en cas de dysfonctionnement du dispositif et il peut s'avérer nécessaire de remplacer le dispositif d'accès avant de réaliser les perfusions suivantes.

En cas de complications liées au dispositif d'accès intracérébroventriculaire, consulter le mode d'emploi du fabricant pour de plus amples instructions.

La prudence est requise chez les patients à risque de complications liées à l'administration du médicament par voie intracérébroventriculaire, notamment les patients ayant une hydrocéphalie non communicante.

Surveillance clinique et biologique

Les signes vitaux doivent être surveillés avant le début de la perfusion, puis de manière régulière pendant et après la perfusion dans un établissement de santé. À la fin de la perfusion, l'état du patient doit être évalué sur le plan clinique et une surveillance peut s'avérer nécessaire pendant des périodes plus longues selon le tableau clinique, en particulier chez les patients de moins de 3 ans.

Une surveillance de l'électrocardiogramme (ECG) doit être réalisée pendant la perfusion chez les patients ayant des antécédents de bradycardie, de trouble de la conduction ou atteints d'une cardiopathie structurelle, car certains patients atteints de la CLN2 peuvent développer des troubles de la conduction ou des pathologies cardiaques. Chez les patients ayant une fonction cardiaque normale, des évaluations régulières par un ECG à 12 dérivations doivent être réalisées tous les 6 mois.

Des échantillons de liquide céphalo-rachidien (LCR) doivent être régulièrement envoyés pour analyse en vue de détecter des infections subcliniques liées au dispositif (voir chapitre « Administration de BRINEURA® » – point 7).

Aucun cas d'anaphylaxie n'a pas été rapporté lors de l'utilisation de BRINEURA® pendant les essais cliniques ; cependant, le risque d'anaphylaxie ne peut être exclu. Les professionnels de santé doivent connaître les symptômes possibles d'anaphylaxie tels que : urticaire généralisé, prurit ou bouffées vasomotrices, gonflement des lèvres, de la langue et/ou de la

luette, dyspnée, bronchospasme, stridor, hypoxémie, hypotonie, syncope ou incontinence. Par mesure de précaution, un soutien médical adapté doit être à disposition lors de l'administration de BRINEURA®. En cas d'anaphylaxie, la prudence est recommandée lors de la ré-administration.

Dose recommandée¹

BRINEURA® 150 mg solution pour perfusion est disponible en flacons à usage unique contenant chacun 5 ml de solution. Chaque ml de solution pour perfusion contient 30 mg de cerliponase alfa.

Le traitement préalable des patients par des antihistaminiques accompagnés ou non d'antipyrétiques est recommandé 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BRINEURA® chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas encore été établies. Il existe des données limitées chez les enfants âgés de 2 ans et il n'existe pas de données cliniques chez les enfants âgés de moins de 2 ans. La posologie sélectionnée pour les patients est fonction de l'âge au moment du traitement. Chez les patients de moins de 3 ans, la dose recommandée est déterminée selon la posologie utilisée dans une étude clinique en cours. BRINEURA® doit être administré une semaine sur deux selon la dose recommandée suivante :

- De la naissance jusqu'à 6 mois : 100 mg (3,3 ml)
- A partir de 6 mois jusqu'à 1 an : 150 mg (5 ml)
- A partir de 1 an jusqu'à 2 ans : 200 mg (6,7 ml) (les 4 premières doses), 300 mg (10 ml) (les doses suivantes)
- A partir de 2 ans : 300 mg (10 ml)

Ajustements posologiques

Il peut s'avérer nécessaire d'envisager des ajustements posologiques chez les patients susceptibles de ne pas tolérer la perfusion. La dose peut être réduite de 50 % et/ou le débit de

perfusion ralenti. Si la perfusion est interrompue en raison d'une réaction d'hypersensibilité, elle doit être reprise à un débit de perfusion correspondant à environ la moitié du débit de perfusion initial ayant entraîné la réaction d'hypersensibilité.

La perfusion doit être interrompue et/ou le débit de la perfusion réduit chez les patients qui, selon l'avis du médecin prescripteur, présentent une possible augmentation de la pression intracrânienne pendant la perfusion d'après des symptômes tels que maux de tête, nausées, vomissements ou altération de l'état mental. Ces précautions sont particulièrement importantes chez les patients de moins de 3 ans.

Conservation et précautions¹

Une boîte de BRINEURA® contient trois flacons (deux flacons de BRINEURA® et un flacon de solution de rinçage). Chaque flacon de BRINEURA® et de solution de rinçage est destiné à un usage unique exclusivement :

- À conserver au congélateur en position verticale (entre -25°C et -15°C)
- Transporter et distribuer sous forme congelée (-85°C à -15°C)
- À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière
- La durée de conservation des flacons non ouverts est de 2 ans (voir la date de péremption figurant sur la boîte)
- Une fois décongelés, BRINEURA® et la solution de rinçage doivent être utilisés immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les flacons de BRINEURA® ou de solution de rinçage non ouverts doivent être conservés à une température comprise entre 2°C et 8°C et utilisés dans les 24 heures
- Après décongelation, ne pas recongeler les flacons de BRINEURA® et la solution de rinçage
- Au cours de l'utilisation, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 12 heures à température ambiante (entre 19°C et 25°C)

Mode d'administration

⚠ Il faut respecter des techniques aseptiques strictes pendant la préparation et l'administration.

- BRINEURA® et la solution de rinçage doivent être administrés par voie intracérébroventriculaire uniquement
- BRINEURA® est administré dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) par perfusion à l'aide d'un cathéter et d'un réservoir implantés par voie chirurgicale (dispositif d'accès intracérébroventriculaire)
- Les dispositifs d'accès intracérébroventriculaire démontrés compatibles avec BRINEURA® et la solution de rinçage, et utilisés dans le cadre des études cliniques de BRINEURA® comprennent Codman HOLTER RICKHAM et HOLTER SALMON-RICKHAM Réservoirs, Codman® Cathéter ventriculaire et Medtronic CSF-Réservoir ventriculaire (avec cathéter)
- Après la perfusion de BRINEURA®, la quantité de solution de rinçage calculée doit être utilisée pour rincer les éléments de la perfusion, dont le dispositif d'accès intracérébro-ventriculaire, de manière à ce que l'intégralité de BRINEURA® soit administrée et afin de maintenir la perméabilité du dispositif d'accès intracérébroventriculaire
- Le débit de perfusion pour BRINEURA® et la solution de rinçage est de 2,5 ml/heure. La durée totale de perfusion, incluant BRINEURA® et la solution de rinçage nécessaire, est d'environ 2 à 4,5 heures, en fonction de la dose et du volume administrés

Matériel à préparer avant l'administration

⚠ BRINEURA® doit être administré avec des composants de perfusion démontrés chimiquement et physiquement compatibles avec l'administration de BRINEURA® et de la solution de rinçage.

- BRINEURA® est compatible avec les composants jetables de perfusion en PVC, PVC (non-DEHP) polyéthylène, polyéthersulfone (PES), polypropylène (PP) et PTFE
- Se reporter au Résumé des caractéristiques du produit BRINEURA® pour obtenir la liste des composants de perfusion compatibles qui ont été utilisés dans le cadre des essais cliniques

Le matériel suivant est nécessaire à l'administration de BRINEURA® et de la solution de rinçage (mais non fourni). Il doit être stérile

- Un pousse-seringue programmable pouvant délivrer les volumes requis, avec une précision correcte du débit et des alarmes en cas d'administration incorrecte ou d'occlusion. Le pousse-seringue doit être programmable pour délivrer le médicament à un débit constant de 2,5 ml/h
- Deux seringues à usage unique compatibles avec le matériel de pousse-seringue. Le volume recommandé de la seringue est de 10 à 20 ml
- Deux aiguilles hypodermiques à usage unique pour seringue (21 G, 25,4 mm)
- Un set de perfusion à usage unique. Un prolongateur peut être ajouté, si nécessaire. Une longueur de 150 à 206 cm (ne pas dépasser 400 cm) et un diamètre interne de 0,1 cm sont recommandés
- Un filtre en ligne de 0,2 µm. Le filtre en ligne peut être intégré au set de perfusion. Le filtre en ligne doit être positionné aussi près que possible du raccord aiguille
- Un raccord aiguille non biseauté avec un calibre de 22 ou moins et une longueur suggérée de 16 mm. Consulter les recommandations du fabricant du dispositif d'accès intracérébroventriculaire pour le raccord aiguille
- Une seringue vide stérile à usage unique (pour le recueil du liquide céphalo-rachidien [LCR] en vue de vérifier la perméabilité)

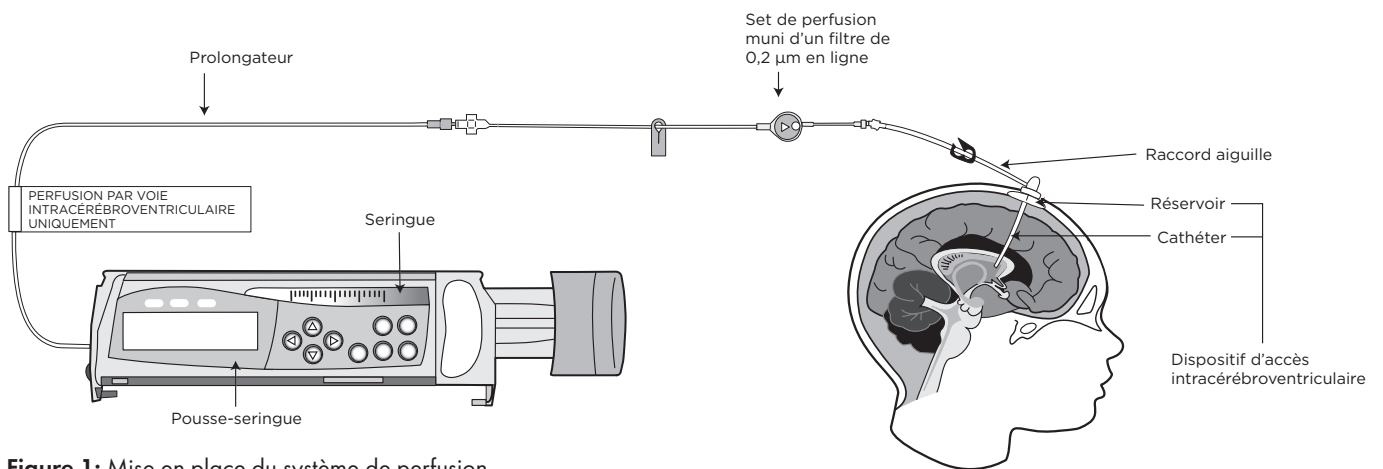


Figure 1: Mise en place du système de perfusion

Préparation de BRINEURA® et de la solution de rinçage

Sortir la boîte contenant deux flacons de BRINEURA® et un flacon de solution de rinçage du congélateur :

- Décongeler les flacons à température ambiante pendant environ 60 minutes
- Il est recommandé de décongeler les flacons hors de la boîte. Une condensation se produira pendant la décongélation. Ne pas décongeler ou réchauffer les flacons d'une autre manière
- Ne pas agiter les flacons

EXAMINER TOUS LES FLACONS DÉCONGELÉS :

- Les flacons doivent être complètement décongelés
- BRINEURA® et la solution de rinçage doivent être clairs à légèrement opalescents et incolores à jaune pâle. Les flacons de BRINEURA® peuvent parfois contenir de fines fibres translucides ou des particules opaques. Ces particules qui apparaissent naturellement sont de la cerliponase alfa. Ces particules sont

éliminées par le filtre en ligne de 0,2 µm sans que cela ait un effet détectable sur la pureté ou la concentration de BRINEURA®. La solution de rinçage peut contenir des particules qui se dissolvent lorsque le flacon est complètement décongelé

- Ne pas utiliser si les solutions présentent une coloration anormale ou d'autres particules étrangères
- BRINEURA® et la solution de rinçage doivent être utilisés immédiatement après leur décongélation. En cas d'utilisation non immédiate, les flacons de BRINEURA® ou de solution de rinçage non ouverts doivent être conservés à une température comprise entre 2 et 8 °C et utilisés dans les 24 heures
- Ne pas recongeler les flacons ou congeler les seringues contenant BRINEURA® ou la solution de rinçage
- Les produits doivent être prélevés uniquement à partir de flacons ouverts immédiatement avant utilisation

PRÉLEVER BRINEURA® :

- Apposer une étiquette avec la mention « Brineura » sur une seringue stérile inutilisée puis fixer une aiguille à la seringue
- Retirer les capuchons amovibles verts des deux flacons de BRINEURA®
- À l'aide d'une technique aseptique, prélever le volume de la solution de BRINEURA® pour la dose requise dans la seringue étiquetée « Brineura »
- Ne pas diluer BRINEURA®. Ne pas mélanger BRINEURA® avec d'autres médicaments
- Éliminer l'aiguille et les flacons vides ou entamés conformément à la réglementation en vigueur

PRÉLEVER LA SOLUTION DE RINÇAGE :


- Déterminer le volume de solution de rinçage nécessaire pour assurer l'administration de l'intégralité de la dose de BRINEURA® dans les ventricules cérébraux. Calculer le volume de rinçage en additionnant le volume d'amorçage de tous les composants de la perfusion, y compris le dispositif d'accès intracérébroventriculaire
- Apposer une étiquette avec la mention « solution de rinçage » sur une seringue stérile inutilisée puis fixer une aiguille à la seringue
- Retirer le capuchon amovible jaune du flacon de solution de rinçage
- À l'aide d'une technique aseptique, prélever la quantité nécessaire de la solution de rinçage du flacon dans la nouvelle seringue stérile étiquetée « solution de rinçage »
- Éliminer l'aiguille et le flacon contenant la solution restante conformément à la réglementation en vigueur

Administration de BRINEURA®

PERFUSION PAR VOIE INTRACÉRÉBROVENTRICULAIRE DE BRINEURA®


Administrer BRINEURA® avant la solution de rinçage.

- 1 Étiqueter la ligne de perfusion comme suit : « perfusion par voie intracérébroventriculaire uniquement ».
- 2 Fixer la seringue contenant BRINEURA® au prolongateur, s'il est utilisé, sinon connecter la seringue au set de perfusion. Le set de perfusion doit être doté d'un filtre en ligne de 0,2 µm. Voir la figure 1.
- 3 Amorcer les composants de la perfusion avec BRINEURA®.
- 4 Inspecter le cuir chevelu pour déceler des signes de fuite ou de dysfonctionnement du dispositif d'accès intracérébroventriculaire et d'éventuelles infections (gonflement, érythème du cuir chevelu, extravasation des liquides ou bombement du cuir chevelu autour ou au-dessus du dispositif d'accès intracérébroventriculaire). Ne pas administrer BRINEURA® en cas de signes et de symptômes aigus de fuite du dispositif d'accès intracérébroventriculaire, de dysfonctionnement du dispositif ou d'infection liée au dispositif.
- 5 Préparer le cuir chevelu pour la perfusion par voie intracérébroventriculaire dans des conditions stériles selon les normes de soins de l'établissement.
- 6 Introduire le raccord aiguille dans le dispositif d'accès intracérébroventriculaire.

- 7 Connecter une autre seringue stérile vide (ne doit pas dépasser 3 ml) au raccord aiguille. Aspirer de 0,5 ml à 1 ml de LCR pour vérifier la perméabilité du dispositif d'accès intracérébroventriculaire.
 - Ne pas réintroduire le LCR dans le dispositif d'accès intracérébroventriculaire. Des échantillons de LCR doivent être systématiquement consacrés à la surveillance des infections en vue de détecter des infections subcliniques liées au dispositif.
- 8 Fixer le set de perfusion au raccord aiguille (voir la figure 1).
 - Fixer les composants selon les normes de soins de l'établissement.
- 9 Placer la seringue contenant BRINEURA® dans le pousse-seringue et le programmer pour délivrer un débit de perfusion de 2,5 ml par heure.
 - Programmer l'alarme du pousse-seringue afin qu'elle se déclenche en fonction des réglages les plus sensibles des limites de pression, débit et volume.
Consulter le mode d'emploi du fabricant du pousse-seringue pour plus de précisions.
 -  **Ne pas administrer en bolus ou manuellement.**
- 10 Commencer la perfusion de BRINEURA® à un débit de 2,5 ml par heure.
- 11 Inspecter régulièrement le système de perfusion pendant la perfusion pour déceler des signes de fuite ou de dysfonctionnement.
- 12 Vérifier que la seringue « Brineura » dans le pousse-seringue est vide après la fin de la perfusion. Détacher et retirer la seringue vide du pousse-seringue et la débrancher de la tubulure. Jeter la seringue vide conformément à la réglementation en vigueur.

PERFUSION PAR VOIE INTRACÉRÉBROVENTRICULAIRE DE LA SOLUTION DE RINÇAGE

Administrer la solution de rinçage fournie après la fin de la perfusion de BRINEURA®.

- 1 Fixer la seringue contenant le volume de la solution de rinçage calculé aux composants de la perfusion.
- 2 Placer la seringue contenant la solution de rinçage dans le pousse-seringue et le programmer pour délivrer un débit de perfusion de 2,5 ml par heure.
 - Programmer l'alarme du pousse-seringue afin qu'elle se déclenche en fonction des réglages les plus sensibles des limites de pression, débit et volume. Consulter le mode d'emploi du fabricant du pousse-seringue pour plus de précisions.
 -  **Ne pas administrer en bolus ou manuellement.**
- 3 Commencer la perfusion de la solution de rinçage à un débit de 2,5 ml par heure.
- 4 Inspecter régulièrement les composants de la perfusion pendant la perfusion pour déceler des signes de fuite ou de mauvaise administration.
- 5 Vérifier que la seringue « solution de rinçage » dans le pousse-seringue est vide après la fin de la perfusion. Détacher et retirer la seringue vide du pousse-seringue et la débrancher de la ligne de perfusion.
- 6 Retirer le raccord aiguille. Appliquer une légère pression et un bandage sur le point de perfusion selon les normes de soins de l'établissement.
- 7 Éliminer les composants de la perfusion, les aiguilles, les solutions inutilisées et autres déchets conformément à la réglementation en vigueur.

Notification des effets indésirables suspectés

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de BRINEURA® à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, www.afmps.be. La fiche jaune papier peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou, par fax au numéro 02/528.40.01, ou par email à l'adresse adr@afmps.be.

Les événements indésirables doivent également être signalés à BioMarin par téléphone +1 415 506 6179 ou par courriel à drugsafety@bmrn.com

Référence : 1. BRINEURA®, Résumé des caractéristiques du produit.

©2021 BioMarin International Ltd. Tous droits réservés.
EU-BRIN-00065 Juillet 2021

B•OMARIN®