



De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel BRINEURA®. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van het geneesmiddel BRINEURA® te waarborgen (RMA-versie 06/2021).

BRINEURA® 150 MG OPLOSSING VOOR INFUSIE (CERLIPONASE ALFA)

▼ DIT GENEESMIDDEL IS ONDERWORPEN AAN AANVULLENDE MONITORING

GIDS VOOR DOSERING EN TOEDIENING

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP (in bijlage) vooraleer Brineura voor te schrijven.

De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel".

Versie nr. 1



Vorbereiding van de toediening van BRINEURA®¹

BRINEURA® is geïndiceerd voor de behandeling van neuronale ceroïde lipofuscinose type 2 (CLN2), ook bekend als tripeptidylpeptidase-1 (TPP1-)deficiëntie.

De volgende stappen worden aanbevolen voor de keuze van de dosering en toediening van BRINEURA® en zijn gebaseerd op de samenvatting van de productkenmerken. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken, de aanbevelingen van de arts en het beleid en de procedures van de instelling voor aanvullende informatie en advies.

BRINEURA® mag uitsluitend intracerebroventriculair toegediend worden. BRINEURA® mag uitsluitend worden toegediend door een opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die goed op de hoogte is van intracerebroventriculaire toedieningen in een gezondheidszorgomgeving.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van het intracerebroventriculaire toegangssysteem¹

BRINEURA® moet worden toegediend met een aseptische techniek om het risico van infectie te beperken. In klinische onderzoeken zijn infecties waargenomen die verband houden met het intracerebroventriculaire toegangssysteem. In deze gevallen werden antibiotica toegediend, werd het intracerebroventriculaire toegangssysteem soms vervangen en de behandeling met BRINEURA® voortgezet.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de hoofdhuid vóór elke infusie te inspecteren op de integriteit van de huid, om er zeker van te zijn dat het intracerebroventriculaire toegangssysteem niet is aangetast. Inspectie van de infusieplaats

en controle van de doorgankelijkheid moeten worden uitgevoerd om lekkage en/of een storing in het intracerebroventriculaire toegangssysteem op te sporen voordat de infusie van BRINEURA® wordt gestart. Overleg met een neurochirurg kan noodzakelijk zijn om de integriteit van het toegangssysteem te bevestigen. De behandeling met BRINEURA® moet worden onderbroken bij een storing van het apparaat; vervanging van het toegangssysteem kan noodzakelijk zijn vóór daaropvolgende infusies.

In geval van complicaties die verband houden met het intracerebroventriculaire toegangssysteem raadpleegt u de productinformatie van de fabrikant voor verdere instructies.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die vatbaar zijn voor complicaties door intracerebroventriculaire toediening van geneesmiddelen, waaronder patiënten met een obstructief hydrocefalus.

Klinische controle en controle door laboratorium

De vitale functies moeten worden bewaakt vóór de start van de infusie, en daarna periodiek tijdens de infusie en na de infusie in een zorgomgeving. Na afloop van de infusie moet de status van de patiënt klinisch worden beoordeeld; observatie kan gedurende een langere periode noodzakelijk zijn, indien klinisch geïndiceerd, vooral bij patiënten die jonger zijn dan 3 jaar.

Bewaking met een electrocardiogram (ECG) tijdens de infusie moet worden uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van bradycardie, geleidingsstoornis of met een structurele hartziekte, aangezien sommige patiënten met CLN2 een geleidingsstoornis of hartziekte kunnen ontwikkelen. In cardiaal normale patiënten dienen om de 6 maanden reguliere ECG's met 12 afleidingen te worden gemaakt.

Cerebrospinale vloeistofmonsters (CSF) dienen routinematig voor onderzoek naar het laboratorium

te worden verzonden om subklinische infecties door het toegangssysteem op te sporen (zie hoofdstuk "Toediening van BRINEURA®" - punt 7).

Er is geen geval van anafylaxie gemeld bij het gebruik van BRINEURA® tijdens klinische proeven. Het risico op anafylaxie kan echter niet worden uitgesloten. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten op de hoogte zijn van mogelijke symptomen van anafylaxie, zoals: gegeneraliseerde netelroos, pruritus of blozen, zwelling van de lippen, tong en/of huid, dyspneu, bronchospasme, stridor, hypoxemie, hypotonie, syncope of incontinentie. Als voorzorgsmaatregel dient onmiddellijk geschikte medische ondersteuning beschikbaar te zijn wanneer BRINEURA® wordt toegediend. Als anafylaxie optreedt, is voorzichtigheid geboden bij hernieuwde toediening.

Aanbevolen dosis¹

BRINEURA® 150 mg oplossing voor infusie is verkrijgbaar in flacons voor eenmalig gebruik die elk 5 ml oplossing bevatten. Elke ml oplossing voor infusie bevat 30 mg cerliponase alfa.

Het wordt aanbevolen patiënten 30 tot 60 minuten vóór de start van de infusie voor te behandelen met antihistaminica met of zonder antipyretica.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BRINEURA® bij kinderen jonger dan 3 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor kinderen van 2 jaar en er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 2 jaar. De dosering die voor patiënten wordt gekozen, is gebaseerd op de leeftijd op het moment van de behandeling. Bij patiënten jonger dan 3 jaar wordt de aanbevolen dosis bepaald op basis van de dosering die in een lopend klinisch onderzoek wordt gebruikt. BRINEURA® moet om de week worden toegediend in de volgende aanbevolen dosis:

- Vanaf de geboorte tot 6 maanden: 100 mg (3,3 ml)
- Vanaf 6 maanden tot 1 jaar: 150 mg (5 ml)

- Vanaf 1 jaar tot 2 jaar: 200 mg (6,7 ml) (eerste 4 doses), 300 mg (10 ml) (daaropvolgende doses)
- Vanaf 2 jaar: 300 mg (10 ml)

Dosisaanpassingen

Het kan noodzakelijk zijn om een dosisaanpassing te overwegen voor patiënten die de infusie mogelijk niet verdragen. De dosis kan worden verlaagd met 50% en/of de infusiesnelheid kan worden verlaagd tot een tragere snelheid. Als de infusie wordt onderbroken vanwege een overgevoeligheidsreactie, moet deze worden herstart op ongeveer de helft van de oorspronkelijke infusiesnelheid waarbij de overgevoeligheidsreactie optrad.

De infusie moet worden onderbroken en/of de snelheid vertraagd bij patiënten bij wie naar het oordeel van de behandelend arts de intracraniale druk mogelijk stijgt tijdens de infusie, zoals valt af te leiden uit symptomen zoals hoofdpijn, misselijkheid, braken of bewustzijnsdaling. Deze voorzorgsmaatregelen zijn vooral belangrijk bij patiënten jonger dan 3 jaar.

Bewaren en voorzorgsmaatregelen¹

Een doos BRINEURA® bevat drie flacons (twee flacons BRINEURA® en één flacon met spoeloplossing). Elke flacon BRINEURA® en spoeloplossing is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik:

- Rechtop bewaren in de vriezer (tussen -25 °C en -15 °C)
- Bevroren transporteren en distribueren (-85 °C tot -15 °C)
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht
- De houdbaarheid van ongeopende flacons is 2 jaar (zie uiterste houdbaarheidsdatum op de doos)

- Ontdooide BRINEURA® en spoeloplossing moeten onmiddellijk worden gebruikt. Als onmiddellijk gebruik niet mogelijk is, moeten de ongeopende flacons BRINEURA® of spoeloplossing worden bewaard bij een temperatuur tussen 2 °C en 8 °C en binnen 24 uur worden gebruikt
- Na ontdooiing mogen de flacons BRINEURA® en spoeloplossing niet opnieuw worden bevroren
- De oplossingen zijn bij gebruik gedurende maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (tussen 19 °C en 25 °C) chemisch en fysisch stabiel

Wijze van toediening



Tijdens de bereiding en toediening moet een strikt aseptische techniek worden gehanteerd.

- BRINEURA® en de spoeloplossing mogen uitsluitend worden toegediend via de intracerebroventriculaire route
- BRINEURA® wordt toegediend aan de cerebrospinale vloeistof (CSF) door middel van infusie via een reservoir en katheter die chirurgisch zijn geïmplant (intracerebroventriculair toegangssysteem)
- Intracerebroventriculaire toegangssystemen die compatibel zijn gebleken met BRINEURA® en de spoeloplossing en die zijn gebruikt in klinisch onderzoek met BRINEURA® omvatten Codman HOLTER RICKHAM- en HOLTER SALMON-RICKHAM-reservoirs, Codman® ventriculaire katheter en Medtronic CSF-ventriculair reservoir (met katheter)
- Na infusie van BRINEURA® moet een berekende hoeveelheid spoeloplossing worden gebruikt om de onderdelen van het infuus, waaronder het intracerebroventriculaire toegangssysteem, te spoelen zodat BRINEURA® volledig wordt toegediend en de doorgankelijkheid van het intracerebroventriculaire toegangssysteem behouden blijft
- De infusiesnelheid voor BRINEURA® en de spoeloplossing is 2,5 ml/uur. De volledige infusietijd, met inbegrip van BRINEURA® en de vereiste spoeloplossing, bedraagt ongeveer 2 tot 4,5 uur, afhankelijk van de dosis en het toegediende volume

Voor te bereiden materiaal vóór toediening



BRINEURA® moet worden toegediend met infuisonderdelen waarvan chemisch en fysiek is aangetoond dat ze compatibel zijn met de toediening van BRINEURA® en de spoeloplossing.

- BRINEURA® is compatibel met infuisonderdelen voor eenmalig gebruik gemaakt van pvc, pvc (niet-DEHP) polyethyleen, polyethersulfon (PES), polypropyleen (PP) en PTFE
- Zie de Samenvatting van de productkenmerken van BRINEURA® voor een lijst van compatibele infuisonderdelen die zijn gebruikt in klinische onderzoeken

De volgende onderdelen (niet geleverd) zijn vereist voor de toediening van BRINEURA® en de spoeloplossing. Het materiaal moet steriel zijn

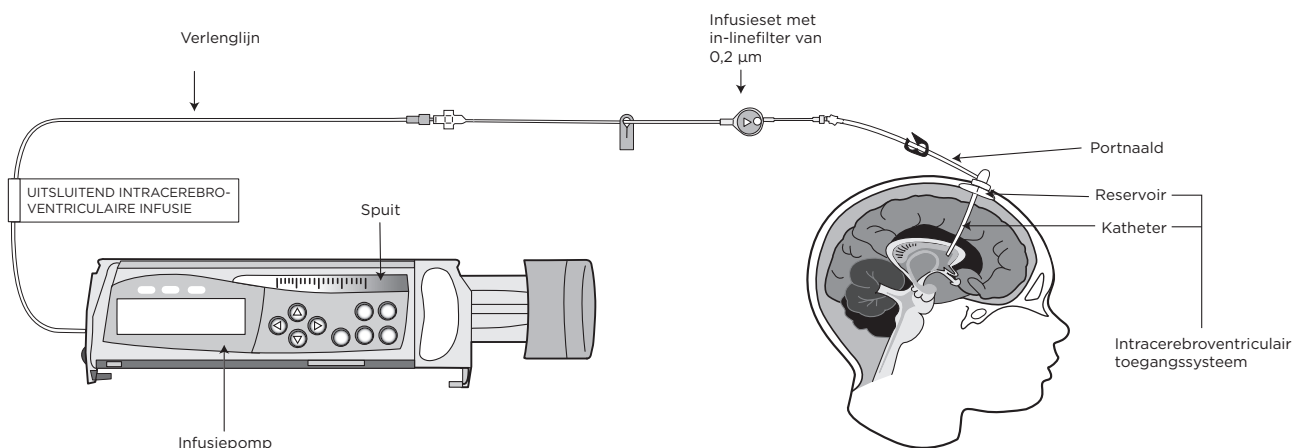
- Een programmeerbare infusiepomp met het juiste toedieningsbereik, de juiste nauwkeurigheid van de toedieningssnelheid, en alarmen voor onjuiste toediening of occlusie. De pomp moet kunnen worden geprogrammeerd om het geneesmiddel toe te dienen met een constante snelheid van 2,5 ml/uur
- Twee spuitjes voor eenmalig gebruik die compatibel zijn met de pomputrusting. Spuitjes met een volume van 10 tot 20 ml worden aanbevolen
- Twee naalden voor hypodermale injectiespuitjes voor eenmalig gebruik (21 G, 25,4 mm)
- Een infusieset voor eenmalig gebruik. Zo nodig kan een verlenglijn worden toegevoegd. Een lengte van 150 tot 206 cm (niet langer dan 400 cm) en een binnendiameter van 0,1 cm worden aanbevolen
- Een in-linefilter van 0,2 µm. De in-linefilter kan onderdeel uitmaken van de infusieset.

De in-linefilter dient zo dicht mogelijk bij de poortnaald te worden geplaatst

- Een niet-borende poortnaald (hubernaald) van 22 gauge of kleiner en een voorgestelde lengte van 16 mm. Zie de aanbevelingen van de fabrikant

van het intracerebroventriculaire toegangssysteem voor de poortnaald

- Eén lege steriele spuit voor eenmalig gebruik (voor afname van cerebrospinale vloeistof (CSF) om de doorgankelijkheid te controleren)



Afbeelding 1: opstelling infusiesysteem

Vorbereiding van BRINEURA® en de spoeloplossing

Haal de doos met twee flacons BRINEURA® en één flacon spoeloplossing uit de vriezer:

- Laat de flacons gedurende ongeveer 60 minuten ontdooien bij kamertemperatuur
- Het wordt aanbevolen om de flacons buiten de doos te ontdooien. Tijdens de ontdooiperiode zal condensatie optreden. Laat de flacons niet op een andere manier ontdooien en warm ze niet op
- Schud de flacons niet

INSPECTEER ALLE ONTDOOIDE FLACONS:

- De flacons moeten volledig ontdooid zijn
- BRINEURA® en de spoeloplossing dienen helder tot enigszins opalescent en kleurloos tot lichtgeel te zijn. De flacons met BRINEURA® kunnen soms dunne doorschijnende vezels of ondoorschijnende deeltjes bevatten. Deze van nature voorkomende deeltjes zijn cerliponase alfa. Deze deeltjes worden

verwijderd via de in-linefilter van 0,2 µm, zonder dat dit een detecteerbaar effect op de zuiverheid of sterkte van BRINEURA® heeft. De spoeloplossing kan deeltjes bevatten die oplossen als de flacon volledig is ontdooid

- Niet gebruiken als de oplossingen verkleurd zijn of als er andere vreemde deeltjes in de oplossingen zitten
- BRINEURA® en de spoeloplossing moeten direct na ontdooiing worden gebruikt. Als onmiddellijk gebruik niet mogelijk is, moeten de ongeopende flacons met BRINEURA® of spoeloplossing worden bewaard bij een temperatuur tussen 2 °C en 8 °C en binnen 24 uur worden gebruikt
- Vries de flacons niet opnieuw in en vries de spuiten met BRINEURA® of de spoeloplossing niet in
- De producten mogen alleen uit flacons worden gehaald die onmiddellijk voor gebruik zijn geopend

BRINEURA® OPZUIGEN:

- Label één ongebruikte steriele injectiespuit met "Brineura" en bevestig een injectienaald
- Verwijder de groene flip-off-doppen van beide flacons met BRINEURA®
- Zuig met een aseptische techniek het volume BRINEURA®-oplossing overeenkomstig de vereiste dosis op in de steriele injectiespuit gelabeld "Brineura"
- Verdun BRINEURA® niet. Meng BRINEURA® niet met andere geneesmiddelen
- Voer de naald en de lege of aangebroken flacons af overeenkomstig de lokale voorschriften

SPOELOPLOSSING OPZUIGEN:


- Bepaal het volume spoeloplossing dat nodig is om ervoor te zorgen dat BRINEURA® volledig wordt toegediend aan de hersenventrikels. Bereken het spoelvolume door het volume voor het primen van alle onderdelen van het infuus met inbegrip van het intracerebroventriculaire toegangssysteem bij elkaar op te tellen
- Label één ongebruikte steriele injectiespuit met "spoeloplossing" en bevestig een injectienaald
- Verwijder de gele flip-off-dop van de flacon met spoeloplossing
- Zuig met een aseptische techniek de juiste hoeveelheid spoeloplossing uit de flacon op in de nieuwe steriele injectiespuit gelabeld "spoeloplossing"
- Voer de naald en de flacon met de resterende oplossing af overeenkomstig de lokale voorschriften

Toediening van BRINEURA®

INTRACEREBROVENTRICULAIRE INFUSIE VAN BRINEURA®


Dien BRINEURA® vóór de spoeloplossing toe.

- 1 Label de infusielijn met "Uitsluitend voor intracerebroventriculaire infusie".
- 2 Bevestig de injectiespuit die BRINEURA® bevat aan de verlenglijn, indien gebruikt; bevestig de injectiespuit anders aan de infusieset. De infusieset moet worden voorzien van een in-linefilter van 0,2 µm. Zie afbeelding 1.
- 3 Vul de infuonderdelen met BRINEURA® voor.
- 4 Inspecteer de hoofdhuid op tekenen van lekkage of een storing van het intracerebroventriculaire toegangssysteem en op mogelijke infecties (zwellings, erytheem van de hoofdhuid, extravasatie van vocht of uitpuilen van de hoofdhuid rond of boven het intracerebroventriculaire toegangssysteem). Dien BRINEURA® niet toe als er klachten en verschijnselen zijn van acute lekkage van het intracerebroventriculaire toegangssysteem, falen van het toegangssysteem of een infectie die verband houdt met het toegangssysteem.
- 5 Bereid de hoofdhuid voor op de intracerebroventriculaire infusie met een aseptische techniek conform de zorgstandaard van de instelling.
- 6 Voer de poortnaald in het intracerebroventriculaire toegangssysteem in.

- 7** Bevestig een aparte lege steriele injectiespuit (niet groter dan 3 ml) aan de poortnaald. Zuig 0,5 ml tot 1 ml CSF op om de doorgankelijkheid van het intracerebroventriculaire toegangssysteem te controleren.
 - Geef de CSF niet terug aan het intracerebroventriculaire toegangssysteem. CSF-monsters moeten routinematig worden gebruikt voor controle op infectie om zo subklinische infecties gerelateerd aan het toegangssysteem te detecteren.
- 8** Sluit de infusieset aan op de poortnaald (zie afbeelding 1).
 - Zet de onderdelen vast overeenkomstig de zorgstandaard van de instelling.
- 9** Plaats de injectiespuit die BRINEURA® bevat in de infusiepomp en programmeer de pomp met een infusiesnelheid van 2,5 ml per uur.
 - Programmeer de alarmen van de pomp om af te gaan op de gevoeligste instellingen voor de druk-, snelheids-, en volumegrenzen.
Zie de bedieningshandleiding voor de infusiepomp van de fabrikant voor meer informatie.
 -  **Dien BRINEURA® niet toe als bolus of handmatig.**
- 10** Start de infusie van BRINEURA® met een snelheid van 2,5 ml per uur.
- 11** Inspecteer het infusiesysteem periodiek tijdens de infusie op tekenen van lekkage of verstoorde toediening.
- 12** Verifieer dat de "Brineura"-injectiespuit in de infusiepomp leeg is nadat de infusie is voltooid. Maak de lege injectiespuit los van de pomp en koppel de lijnen af. Voer de lege injectiespuit af overeenkomstig de lokale voorschriften.

INTRACEREBROVENTRICULAIRE INFUSIE VAN DE SPOELOPLOSSING:

Dien de verstrekte spoeloplossing toe nadat de infusie van BRINEURA® is voltooid.

- 1** Bevestig de injectiespuit met daarin het berekende volume spoeloplossing aan de onderdelen van het infusiesysteem.
- 2** Plaats de injectiespuit met daarin de spoeloplossing in de infusiepomp en programmeer de pomp met een infusiesnelheid van 2,5 ml per uur.
 - Programmeer de alarmen van de pomp om af te gaan op de gevoeligste instellingen voor de druk-, snelheids-, en volumegrenzen. Zie de bedieningshandleiding voor de infusiepomp van de fabrikant voor meer informatie
 -  **Dien de spoeloplossing niet toe als bolus of handmatig.**
- 3** Start de infusie van de spoeloplossing met een snelheid van 2,5 ml per uur.
- 4** Inspecteer het infuusysteem periodiek tijdens de infusie op tekenen van lekkage of verstoorde toediening.
- 5** Verifieer dat de spuit met "spoeloplossing" in de infusiepomp leeg is nadat de infusie is voltooid. Maak de lege injectiespuit los van de pomp en koppel de lijnen af.
- 6** Verwijder de poortnaald. Pas lichte druk toe en verbind de infusieplaats overeenkomstig de zorgstandaard van de instelling.
- 7** Voer de onderdelen van het infuus, de naalden, ongebruikte oplossingen en ander afvalmateriaal af overeenkomstig de lokale voorschriften.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Brineura® te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de "papieren gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post worden verzonden naar het adres FAGG - afdeling Vigilantie - Postbus 97 - 1000 Brussel Madou, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be.

Bijwerkingen moeten tevens worden gemeld aan BioMarin per telefoon op +1 415 506 6179 of per e-mail via drugsafety@bmrn.com

Referentie: 1. BRINEURA®, Samenvatting van de productkenmerken.

©2021 BioMarin International Ltd. Alle rechten voorbehouden.
EU-BRIN-00064 Juli 2021

B•OMARIN®