

# **BRINEURA<sup>®</sup>** ▼ (cerliponase alfa)

---

## **INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA POSOLOGIE ET L'ADMINISTRATION POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

**Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques de BRINEURA<sup>®</sup>**

**Il vise à prévenir ou réduire les risques liés au dispositif (infection, obstruction, déplacement).**

**Veillez en prendre connaissance avant de prescrire ou administrer BRINEURA<sup>®</sup>**



Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

## Préparation à l'administration de BRINEURA<sup>1</sup>

BRINEURA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> doit être administré exclusivement par voie intracérébroventriculaire. BRINEURA<sup>®</sup> 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 intracérébroventriculaire<sup>1</sup>

### *Complications liées au dispositif médical*

BRINEURA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> a été poursuivi.

Les symptômes de la méningite sont les suivants : fièvre, maux de tête, raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées, vomissements et altérations de l'état mental. Les échantillons de LCR doivent être systématiquement envoyés pour analyse afin de détecter les infections subcliniques liées au dispositif. Dans le cadre des études cliniques, des antibiotiques ont été administrés, le dispositif d'accès intracérébroventriculaire a été remplacé et le traitement par BRINEURA<sup>®</sup> a été poursuivi.

### *Dégradation du dispositif ICV*

La dégradation du matériau du réservoir du dispositif d'accès intracérébroventriculaire survient après de longues périodes d'utilisation selon les tests en laboratoire et **au bout d'environ 4 années** d'utilisation selon les observations réalisées dans le cadre d'essais cliniques.

Le remplacement du dispositif d'accès doit être envisagé avant une durée de 4 ans d'administration régulière de BRINEURA<sup>®</sup>. Toutefois, il convient de toujours s'assurer que le dispositif d'accès intracérébroventriculaire est utilisé conformément aux dispositions fournies par le fabricant de dispositifs médicaux respectif.

Avant de réaliser une perfusion de BRINEURA<sup>®</sup>, les professionnels de santé doivent :

- Implanter un dispositif d'accès intracérébroventriculaire approprié permettant d'accéder aux ventricules cérébraux à des fins d'administration thérapeutique. Cette procédure doit être réalisée cinq à sept jours avant la première perfusion pour permettre la cicatrisation.
- Avant chaque perfusion, examiner le cuir chevelu pour vérifier l'intégrité de la peau et vérifier que le dispositif d'accès intracérébroventriculaire n'est pas altéré.
- Examiner le site de perfusion.
- Une vérification de la perméabilité doit être réalisée afin de détecter des fuites et/ou un dysfonctionnement du dispositif d'accès intracérébroventriculaire.

# GUIDE DE POSOLOGIE ET D'ADMINISTRATION

---

Si un problème concernant le dispositif d'accès intracérébroventriculaire est identifié :

- Ne pas administrer le traitement par BRINEURA®.
- Il peut s'avérer nécessaire de remplacer le dispositif d'accès avant de réaliser les perfusions suivantes.
- En cas de fuites, rupture, dysfonctionnement ou défaillance liés au dispositif d'accès intracérébroventriculaire, veuillez consulter le mode d'emploi du fabricant pour de plus amples informations.
- Il peut s'avérer nécessaire de consulter un neurochirurgien pour confirmer l'intégrité du dispositif.

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 structurale, 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.

## *Population pédiatrique*

Les données existantes sur les patients à un stade avancé de la maladie en début du traitement et qui ont été inclus dans des essais cliniques sont limitées, et aucune donnée clinique concernant les enfants âgés de moins d'un an n'est disponible. Les nouveau-nés peuvent présenter une diminution de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique. Chez les enfants de moins de 3 ans, l'augmentation de l'exposition au médicament en périphérie n'a pas été associée à un changement manifeste du profil de sécurité.

## *Réactions anaphylactiques*

Des réactions anaphylactiques liées à l'usage de BRINEURA® ont été signalées. Par mesure de précaution, une assistance médicale appropriée doit être immédiatement disponible lors de l'administration de BRINEURA®. En cas de réactions anaphylactiques, la perfusion doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être mis en place. Les patients doivent être surveillés de près pendant et après la perfusion. En cas de réaction anaphylactique, la prudence s'impose lors d'une administration ultérieure.

## *Teneur en sodium et potassium*

Ce médicament contient 17,4 mg de sodium par flacon de BRINEURA et solution de rinçage, ce qui équivaut à 0,87 % de l'apport journalier maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte. Ce médicament contient du potassium, à une teneur inférieure à 1 mmol (39 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

## Dose recommandée<sup>1</sup>

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.

La dose recommandée est de 300 mg de cerliponase alfa administrée une semaine sur deux par perfusion intracérébroventriculaire. Chez les patients de moins de 2 ans, des doses plus faibles sont recommandées.

# GUIDE DE POSOLOGIE ET D'ADMINISTRATION

Les doses recommandées en fonction de l'âge sont les suivantes, administrées une semaine sur deux par perfusion intracérébroventriculaire :

- 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)

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*

Le traitement par BRINEURA a été instauré chez des enfants âgés de 1 à 9 ans dans le cadre d'études cliniques. Il n'existe pas de données cliniques disponibles concernant les enfants âgés de moins d'un an. La posologie proposée pour les enfants de moins de deux ans a été estimée en prenant en compte la masse cérébrale. Le traitement doit être basé sur les bénéfices et les risques pour chaque patient, selon l'évaluation du médecin. Il est important de débiter le traitement le plus tôt possible.

## *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 précautions<sup>1</sup>

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)

Avant utilisation :

- Les flacons doivent être décongelés à température ambiante pendant environ 60 minutes.
- Il est recommandé de décongeler les flacons hors du carton. Une condensation apparaîtra pendant le processus de décongélation. Ne pas décongeler ou chauffer les flacons de toute autre manière.
- Ne pas secouer les flacons.
- BRINEURA et la solution de rinçage doivent être totalement décongelés et utilisés immédiatement. Les flacons ne doivent être ouverts qu'immédiatement avant le prélèvement et l'utilisation du produit. 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 décongélation, ne pas recongeler les flacons de BRINEURA® et la solution de rinçage
- Si les flacons ouverts ou le produit contenu dans les seringues ne sont pas utilisés immédiatement, les durées de conservation au cours de l'utilisation et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur
- Ne pas diluer BRINEURA ni mélanger le produit avec tout autre médicament. Ne pas recongeler les flacons ni congeler les seringues contenant BRINEURA ou la solution de rinçage.

## Avant l'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
- Un dispositif d'accès intracérébroventriculaire (réservoir et cathéter) doit être implanté chirurgicalement avant la première perfusion
- Le dispositif d'accès intracérébroventriculaire implanté doit pouvoir permettre l'accès aux ventricules cérébraux à des fins d'administration thérapeutique

Plusieurs composants de perfusion sont nécessaires (mais ne sont pas fournis). Ils doivent tous être stériles et compatibles avec BRINEURA et la solution de rinçage :

- Veuillez consulter le Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 6.6 pour obtenir la liste des composants de perfusion compatibles.

Vérifiez que vous disposez des composants stériles suivants avant de préparer l'administration de BRINEURA:

- Un pousse-seringue programmable avec une capacité adéquate, un débit précis et des alarmes en cas d'administration incorrecte ou d'occlusion. Le pousse-seringue doit être programmable pour administrer le médicament à un débit constant de 2,5 ml/h. Le temps complet de perfusion, comprenant BRINEURA et la solution de rinçage nécessaire, est administré pendant une durée approximative allant de 2 heures à 4,5 heures, en fonction de la dose et du volume administrés.
- 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)

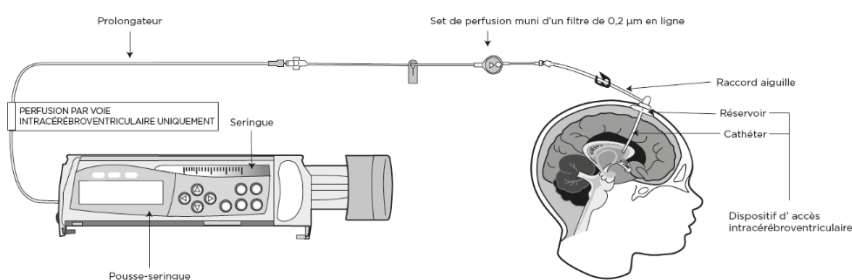


Figure 1 : Mise en place du système de perfusion

## 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\*
- BRINEURA et la solution de rinçage doivent être complètement décongelés et utilisés immédiatement. Les flacons ne doivent être ouverts qu'immédiatement avant le prélèvement et l'utilisation du produit. S'il est impossible d'utiliser le produit immédiatement, les flacons fermés contenant BRINEURA ou la solution de rinçage doivent être conservés entre 2 et 8 °C et utilisés sous 24 heures.

EXAMINER TOUS LES FLACONS DÉCONGELÉS :

- Les flacons doivent être complètement décongelés
- La solution BRINEURA® doit être claire à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle. La solution de rinçage doit être claire et incolore.
- 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

### 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®

### INFORMATIONS IMPORTANTES SUR LA COMPATIBILITÉ DES COMPOSANTS DE PERFUSION :

1. BRINEURA® doit être administré avec les composants de perfusion démontrés comme étant chimiquement et physiquement compatibles avec BRINEURA® et la solution de rinçage.
2. Les dispositifs d'accès intracérébroventriculaire ayant un marquage CE et les composants à usage unique listés ci-dessous ou équivalents doivent être utilisés pour administrer BRINEURA®.
  - BRINEURA® est compatible avec les dispositifs d'accès intracérébroventriculaire fabriqués avec un dôme en silicone ayant une base en acier inoxydable ou en polypropylène fixée à un cathéter en silicone.
  - BRINEURA® est compatible avec les composants de perfusion à usage unique fabriqués en PVC, PVC (non-DEHP), polyéthylène, polyéthersulfone (PES), polypropylène (PP) et PTFE.

### 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.
  - Veuillez informer les soignants que les mouvements de l'enfant pendant la perfusion doivent être réduits au minimum pour éviter de déloger l'aiguille.
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.

# GUIDE DE POSOLOGIE ET D'ADMINISTRATION

## 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.

## TRAÇABILITÉ

Veillez à enregistrer le nom du produit et le numéro de lot dans le dossier du patient.

Pour plus d'informations consultez le résumé des caractéristiques

du produit sur la base de données publique des médicaments

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Les événements indésirables doivent être signalés.

Les formulaires de déclaration et d'autres informations

se trouvent sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

Les événements indésirables peuvent en outre être

signalés à BioMarin par téléphone

au +1 415 506 6179 ou par courriel à [drugsafety@bmrn.com](mailto:drugsafety@bmrn.com)

<sup>1</sup>Référence : BRINEURA®, Résumé des caractéristiques du produit.