

Cerliponase alfa▼

ANLEITUNG ZUR DOSIERUNG UND ANWENDUNG

Dieser Leitfaden zur Anwendung von Cerliponase alfa wurde als Teil der Zulassungsauflagen erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus, zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauflagt, um das Risiko das Risiko von Problemen in Zusammenhang mit der Zugangsvorrichtung (Infektion, Verstopfung, Dislokation) zu minimieren und Informationen zur Lagerung, Vorbereitung und Infusion von Cerliponase alfa sowie Informationen zur Überwachung der Patienten zu geben und damit das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Cerliponase alfa zu erhöhen. Diese Anleitung ist damit verpflichtender Teil der Zulassung um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Cerliponase alfa Verschreiben und zur Anwendung bringen die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Erkennung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können helfen, indem Sie Nebenwirkungen melden. Hinweise zur Berichterstattung über Nebenwirkungen, siehe Seite 8.

Einleitung

Cerliponase alfa ist angezeigt zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose Typ 2 (NCL2), auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1)-Mangel bezeichnet.

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

Neben dieser Anleitung finden Sie weitere Hinweise zur Anwendung von Cerliponase alfa in der Fachinformation.

Mögliche Komplikationen durch die Zugangsvorrichtung

Infektionen

Um das Infektionsrisiko zu senken, muss Cerliponase alfa unter Anwendung einer aseptischen Technik verabreicht werden. Vor jeder Infusion muss eine Sichtprüfung der Infusionsstelle vorgenommen werden. Proben der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) sollten routinemäßig für Untersuchungen eingeschickt werden, um subklinische Infektionen an der Vorrichtung aufzudecken.

Undichtigkeit und/oder Defekt der Zugangsvorrichtung

Vor jeder Infusion muss medizinisches Fachpersonal sicherstellen, dass die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung nicht beschädigt oder disloziert ist. Vor dem Beginn der Infusion von Cerliponase alfa muss eine Prüfung der Durchgängigkeit vorgenommen werden, um eventuelle Undichtigkeiten und/oder Defekte an der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung festzustellen. Die Unversehrtheit der Vorrichtung sollte von einem Neurochirurgen bestätigt werden.

Im Falle eines Defekts an der Vorrichtung, Leckage, Blockierung, Dislokation oder ähnlichem während der Infusion muss die Behandlung mit Cerliponase alfa unterbrochen und vor der nächsten Infusion gegebenenfalls die Zugangsvorrichtung ausgetauscht werden.

Cerliponase alfa muss mit Zugangsvorrichtungen verabreicht werden, die sich als chemisch und physikalisch kompatibel mit Cerliponase alfa und der Spüllösung erwiesen haben. Dazu zählen Codman HOLTER RICKHAM und HOLTER SALMON-RICKHAM Reservoirs, Codman Ventrikelkatheter und Medtronic CSF-Ventricular Reservoir (mit Katheter).

Lesen Sie bitte auch die Herstellerangaben Zugangsvorrichtung für weitere Anweisungen.

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

Überwachung der Patienten

Die Vitalzeichen sollten vor dem Beginn der Infusion, regelmäßig während der Infusion und nach der Infusion in klinischer Umgebung überwacht werden.

Patienten sollten auf Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. In klinischen Studien manifestierten sich Überempfindlichkeitsreaktionen untypisch als Fieber mit Erbrechen, Pleozytose oder Reizbarkeit. Die Reaktionen traten in den ersten 24 Stunden nach Infusion auf. Im Falle einer Überempfindlichkeitsreaktion kann die Dosis auf 50 % reduziert und/oder die Infusionsrate verlangsamt werden. Sollte die Infusion wegen einer Überempflindlichkeitsreaktion unterbrochen werden, sollte die nächste Infusion mit der halben Infusionsrate, bei der die Reaktion aufgetreten ist, begonnen werden. Eine Prämedikation mit Antihistaminika und ggf. Antipyretika 30 bis 60 Minuten vor Infusionsbeginn wird empfohlen.

Bei Patienten können unter Cerliponase alfa Therapie Krampfanfälle auftreten. Eine Antiepileptikagabe kann erwogen werden.

Bei Patienten sollte auf Hirndruckzeichen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder eine reduzierte geistige Verfassung geachtet werden. Bei Verdacht auf erhöhten Hirndruck sollte die Infusion unterbrochen und/oder die Infusionsrate verlangsamt werden. Diese Vorsichtsmaßnahmen sind bei Patienten unter 3 Jahren besonders wichtig.

Bei Patienten mit Bradykardie, Reizleitungsstörungen oder strukturellen Herzerkrankungen in der medizinischen 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.

Patienten sollten auf Zeichen einer Infektion hin überwacht werden. Proben der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) sollten routinemäßig für Untersuchungen eingeschickt werden, um subklinische Infektionen an der Vorrichtung aufzudecken.

Lagerung[1]

Eine Packung Cerliponase alfa enthält drei Durchstechflaschen (zwei Durchstechflaschen mit Cerliponase alfa und eine Durchstechflasche mit Spüllösung). Jede Durchstechflasche Cerliponase alfa und Spüllösung ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

- Die Durchstechflaschen müssen aufrecht stehend im Gefrierschrank gelagert (-25°C bis -15°C) werden.
- Sie sollten in der Originalverpackung aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Ungeöffnete gefrorene Durchstechflaschen sind bis zu 2 Jahre haltbar, siehe Verfalldatum auf dem Umkarton.

Vor der Anwendung

Zugangsvorrichtung

- Sowohl Cerliponase alfa als auch die Spüllösung dürfen ausschließlich intracerebroventrikulär verabreicht werden.
- Vor der ersten Infusion muss daher eine intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung (Reservoir und Katheter) implantiert werden, die geeignet ist, den Zugang zu den Hirnventrikeln zur therapeutischen Verabreichung zu gewährleisten.

Materialien

Neben dem Arzneimittel selbst werden für jede Infusion folgende Materialien benötigt:

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

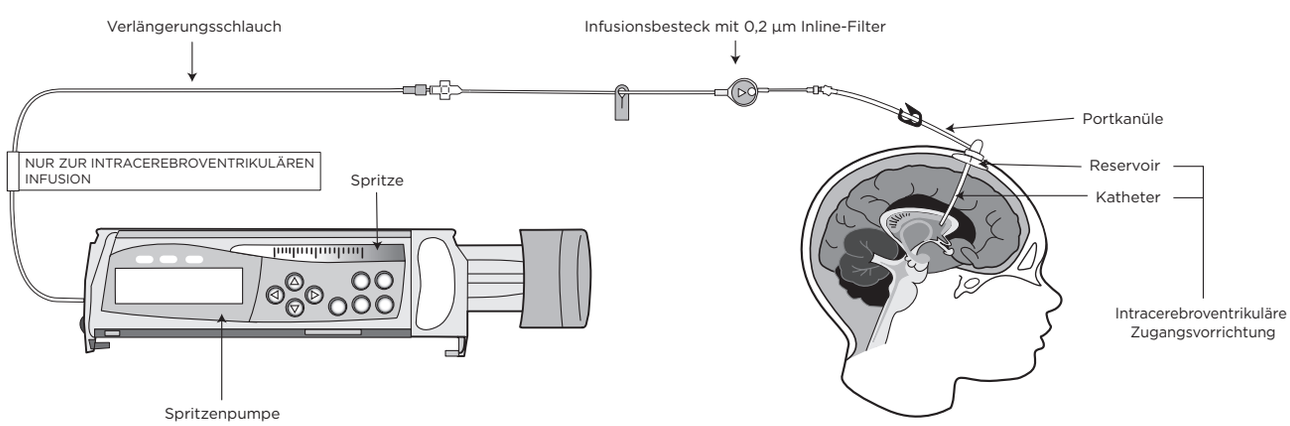


Abbildung 1: Montage des Infusionssystems

Dosierung

Aus klinischen Studien liegen derzeit nur Daten für Kinder im Alter zwischen 2 und 8 Jahren vor. Bei den Dosierungsempfehlungen für Kinder unter 2 Jahren handelt es sich um Schätzungen auf Grundlage der Hirnmasse.

DOSIERUNGEN UND VOLUMINA VON CERLIPONASE ALFA		
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

Cerliponase alfa wird intracerebroventrikulär infundiert. Die Infusionsrate für Cerliponase alfa und die Spüllösung beträgt grundsätzlich 2,5 ml/Stunde.

Vorbereitung von Cerliponase alfa und der Spüllösung

- Nehmen Sie die Packung mit zwei Durchstechflaschen Cerliponase alfa und einer Durchstechflasche Spüllösung aus dem Gefrierschrank.
- Nehmen Sie die Durchstechflaschen aus dem Umkarton und lassen Sie sie bei Raumtemperatur etwa 60 Minuten auftauen. Lassen Sie die Durchstechflaschen nur auf diese Weise auftauen.
- Die Durchstechflaschen **nicht** schütteln.
- Verwenden Sie nur vollständig aufgetaute Cerliponase alfa und Spüllösung
- Cerliponase alfa und die Spüllösung müssen vollständig aufgetaut und sofort verwendet werden. Das Arzneimittel sollte erst unmittelbar vor der Anwendung aus den ungeöffneten Durchstechflaschen aufgezogen werden. Wenn eine sofortige Anwendung nicht möglich ist, sind ungeöffnete Durchstechflaschen Cerliponase alfa oder Spüllösung bei 2-8°C aufzubewahren und innerhalb von 24 Stunden zu verwenden.

Nehmen Sie eine Sichtprüfung aller aufgetauten Durchstechflaschen vor:

- Cerliponase alfa und die Spüllösung sollten eine klare bis leicht opaleszente und farblose bis hellgelbe Färbung aufweisen.
- Die Durchstechflaschen mit Cerliponase alfa 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 Cerliponase alfa. 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 CERLIPONASE ALFA:

- Beschriften Sie eine unbenutzte sterile Spritze mit „Cerliponase alfa" und stecken Sie eine Kanüle auf.
- Entfernen Sie die grünen Flip-Off-Kappen von beiden Durchstechflaschen, die Cerliponase alfa enthalten.
- Ziehen Sie unter Anwendung aseptischer Technik mit der mit „Cerliponase alfa" beschrifteten sterilen Spritze das entsprechend der benötigten Dosis erforderliche Volumen Cerliponase alfa-Lösung auf. Ziehen Sie das Arzneimittel möglichst erst unmittelbar vor der Anwendung aus den ungeöffneten Durchstechflaschen auf. Wenn eine sofortige Anwendung nicht möglich ist, sind ungeöffnete Durchstechflaschen Cerliponase alfa oder Spüllösung bei 2–8°C aufzubewahren und innerhalb von 24 Stunden zu verwenden.
- Cerliponase alfa darf **nicht** verdünnt werden. Cerliponase alfa darf **nicht** mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
- Entsorgen Sie die Kanüle und die leeren Durchstechflaschen gemäß den nationalen Anforderungen.

AUFZIEHEN DER SPÜLLÖSUNG:

- Berechnen Sie die Menge der Spüllösung, die nötig ist, um eine vollständige Applikation von Cerliponase alfa in die Hirnventrikel zu gewährleisten. Addieren dafür Priming-Volumina aller Infusionskomponenten, einschließlich der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung.
- 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.

Verabreichung von Cerliponase alfa

INTRACEREBROVENTRIKULÄRE INFUSION VON CERLIPONASE ALFA

Cerliponase alfa muss **vor** der Spüllösung verabreicht werden.

1. Schließen Sie die Spritze mit der Cerliponase alfa-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. Platzieren Sie den Filter so nah wie möglich an die Portkanüle. Siehe Abbildung 1.
2. Füllen Sie die Infusionskomponenten mit Cerliponase alfa.
3. Nehmen Sie eine Sichtprüfung der Kopfhaut am und um den Portzugang auf Anzeichen für Undichtigkeiten oder Defekte an der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung oder mögliche Infektionen (Schwellungen, Erythem der Kopfhaut, Extravasation von Flüssigkeit oder Ausbeulung der Kopfhautvor vor. Wenden Sie Cerliponase alfa nicht an, wenn Anzeichen und Symptome für eine akute Undichtigkeit der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung, ein Versagen der Vorrichtung oder eine vorrichtungsbedingte Infektion bestehen.
4. Bereiten Sie die Kopfhaut unter Anwendung einer aseptischen Technik gemäß dem Versorgungsstandard der Einrichtung für die intracerebroventrikuläre Infusion vor.
5. Führen Sie die Portkanüle in die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung ein.
6. Schließen Sie eine separate leere sterile Spritze (maximal 3 ml) an die Portkanüle an. Ziehen Sie 0,5 ml bis 1 ml CSF ab, um die Durchgängigkeit der intracerebroventrikulären Zugangsvorrichtung zu überprüfen.
   - **Applizieren Sie die CSF nicht zurück in die intracerebroventrikuläre Zugangsvorrichtung.** CSF-Proben sollten routinemäßig zur Infektionsüberwachung ins Labor geschickt werden.
7. Schließen Sie das Infusionsbesteck an die Portkanüle an (siehe Abbildung 1).
   - Befestigen Sie alle Komponenten gemäß dem Versorgungsstandard der Einrichtung so, dass die Portkanüle während der Infusion nicht disloziert.
8. Legen Sie die Spritze mit der Cerliponase alfa-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.**
9. Beginnen Sie mit der Infusion von Cerliponase alfa.
10. Überprüfen Sie mit der Infusionssystem während der Infusion regelmäßig auf Anzeichen von Undichtigkeiten oder ein Abgabeversagen.
11. Überprüfen Sie, dass die „Cerliponase alfa"-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 gemäß den nationalen Anforderungen.

INTRACEREBROVENTRIKULÄRE INFUSION DER SPÜLLÖSUNG

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

1. Schließen Sie die Spritze mit dem berechneten Volumen der Spüllösung an die Infusionskomponenten an.
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.
4. Überprüfen Sie die Infusionskomponenten während der Infusion regelmäßig auf Anzeichen von Undichtigkeiten oder ein Abgabeversagen.
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 vom Infusionsschlauch.
6. Entfernen Sie die Portkanüle. Verbinden Sie die Infusionsstelle unter leichtem Druck gemäß dem Versorgungsstandard der Einrichtung.
7. Entsorgen Sie alle Infusionskomponenten, Kanülen, nicht verwendete Lösungen und andere Abfallmaterialien gemäß den nationalen Anforderungen.

Unerwünschte Ereignisse müssen gemeldet werden.
Meldeformulare und Informationen sind erhältlich vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Abt. Pharmakovigilanz. Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3. D-53175 Bonn;
Website: http://www.bfarm.de

oder an BioMarin unter +1 415 506 6179
oder drugsafety@bmrn.com gemeldet werden.

Literatur: 1. BRINEURA® Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

©2017 BioMarin International Ltd. Alle Rechte vorbehalten.
EU/BRIN/0023 Juli 2017

BIOMARIN®