

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aldurazyme, 100 U/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient 100 U (environ 0,58 mg) de laronidase.

Chaque flacon de 5 ml contient 500 U de laronidase.

L'unité d'activité (U) est définie par l'hydrolyse d'une micromole de substrat (4-MUI) par minute.

La laronidase est une forme recombinante de l' α -L-iduronidase humaine, produite par la technique de l'ADN recombinant sur cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois (CHO)).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon de 5 ml contient 1,29 mmol de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aldurazyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type I (MPS I ; déficit d' α -L-iduronidase), afin de traiter les manifestations non neurologiques de la maladie (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Aldurazyme doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de MPS I ou d'autres maladies métaboliques héréditaires. L'administration d'Aldurazyme doit être effectuée dans un cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales.

Posologie

Le schéma posologique recommandé pour Aldurazyme est de 100 U/kg de poids corporel, administrées une fois par semaine.

Population pédiatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la population pédiatrique.

Personnes âgées

La tolérance et l'efficacité d'Aldurazyme n'ont pas été établies chez les patients de plus de 65 ans. Aucun schéma posologique ne peut être recommandé chez ces patients.

Patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique

La tolérance et l'efficacité d'Aldurazyme n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Aucun schéma posologique ne peut être recommandé chez ces patients.

Mode d'administration

Aldurazyme doit être administré par perfusion intraveineuse.

La vitesse de perfusion initiale de 2 U/kg/h peut être progressivement augmentée toutes les quinze minutes, si la perfusion est bien tolérée, jusqu'à un maximum de 43 U/kg/h. Le volume total de l'administration doit être délivré en environ 3 à 4 heures. Pour des informations sur la prémédication, voir rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité sévère (ex. : réaction anaphylactique) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions associées à la perfusion

Les patients traités par Aldurazyme peuvent développer des réactions associées à la perfusion (RAP), définies comme tout effet indésirable associé à la perfusion, apparaissant pendant la perfusion ou avant la fin de la journée de la perfusion (voir rubrique 4.8). Certaines de ces RAP peuvent être sévères (voir ci-dessous).

Les patients traités par Aldurazyme doivent être étroitement surveillés et tous les cas de réactions associées à la perfusion, de réactions retardées ou d'éventuelles réactions immunologiques doivent être rapportés. Le statut immunologique (présence d'anticorps) doit faire l'objet d'une surveillance et de comptes rendus réguliers.

De graves RAP ont été rapportées chez les patients présentant des atteintes préexistantes graves des voies aériennes supérieures. Il faudra donc continuer à surveiller de près ces patients en particulier, chez lesquels l'administration d'Aldurazyme ne s'effectuera que dans un cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales.

Les patients présentant une maladie sous-jacente aiguë au moment de l'administration de la perfusion d'Aldurazyme semblent présenter plus de risques de développer des RAP. Il conviendra de porter une attention particulière à l'état clinique du patient avant l'administration d'Aldurazyme.

Sur la base de l'étude clinique de Phase 3, il est probable que presque tous les patients développent des anticorps IgG contre la laronidase, principalement dans les 3 mois suivant le début du traitement.

Les patients ayant développé des anticorps ou des symptômes de RAP doivent être traités avec précaution lors de toute administration d'Aldurazyme (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Pendant les études cliniques, il a généralement été possible de contrôler les RAP par la réduction de la vitesse de perfusion et un (pré-)traitement du patient par antihistaminiques et/ou antipyrétiques (paracétamol ou ibuprofène), permettant ainsi au patient de continuer le traitement.

En raison de l'expérience limitée sur la reprise du traitement après une interruption prolongée, il est recommandé d'exercer la plus grande prudence en raison du risque théorique accru d'une réaction d'hypersensibilité suite à l'interruption du traitement.

Pour l'administration initiale d'Aldurazyme ou pour toute reprise de l'administration après interruption du traitement, il est recommandé qu'une prémédication (antihistaminiques et/ou antipyrétiques) soit administrée aux patients environ 60 minutes avant le début de la perfusion, afin de minimiser la survenue

possible de RAP. L'administration d'une prémédication doit être envisagée pour les perfusions ultérieures d'Aldurazyme si la situation clinique le nécessite.

En cas de RAP légère ou modérée, le traitement par antihistaminiques et paracétamol/ibuprofène doit être envisagé et/ou une réduction de la vitesse de perfusion jusqu'à la moitié de la vitesse à laquelle la réaction s'est produite.

En cas d'une seule RAP sévère, la perfusion doit être interrompue jusqu'à la disparition des symptômes et le traitement par antihistaminiques et paracétamol/ibuprofène doit être envisagé. La perfusion peut être reprise avec une réduction de la vitesse de perfusion jusqu'à la moitié ou le quart de la vitesse à laquelle la réaction s'est produite.

En cas de récurrence d'une RAP modérée ou de nouvelle administration après une seule RAP sévère, une prémédication doit être envisagée (antihistaminiques et paracétamol/ibuprofène et/ou corticostéroïdes), ainsi qu'une réduction de la vitesse de perfusion jusqu'à la moitié ou le quart de la vitesse à laquelle la réaction s'est produite.

Comme pour tout produit protéinique administré par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité sévères de type allergique sont possibles.

Si de telles réactions surviennent, il est recommandé d'interrompre immédiatement l'administration d'Aldurazyme et un traitement médical approprié doit être débuté. Les normes médicales actuelles de traitement d'urgence doivent être observées.

Excipients

Ce médicament contient du sodium et est administré dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). Ces paramètres devront être pris en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Compte tenu de son métabolisme, il est improbable que la laronidase présente une interaction avec le cytochrome P450.

Aldurazyme ne doit pas être administré simultanément à la chloroquine ou à la procaine, en raison d'un risque potentiel d'interférence avec la captation intracellulaire de la laronidase.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation d'Aldurazyme chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique est inconnu. Par conséquent, Aldurazyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

La laronidase est susceptible d'être excrétée dans le lait. Aucune donnée n'étant disponible chez les nouveau-nés exposés à la laronidase par l'intermédiaire du lait maternel, il est recommandé d'arrêter l'allaitement pendant le traitement par Aldurazyme.

Fécondité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet de la laronidase sur la fécondité. Les données précliniques n'ont pas révélé d'effets significatifs sur la fécondité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La majorité des **effets** indésirables survenus dans le cadre des essais cliniques ont été des réactions associées à la perfusion (RAP), **rapportées** chez 53 % des patients participant à l'étude de phase 3 (traités sur une période allant jusqu'à 4 ans) et chez 35 % des patients inclus dans l'étude dédiée aux patients âgés de moins de 5 ans (jusqu'à 1 an de traitement). Certaines d'entre elles étaient d'intensité sévère. Le nombre de ces réactions a diminué au **cours du temps**. Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : céphalées, nausées, douleurs abdominales, éruptions cutanées, arthralgie, mal de dos, douleurs des extrémités, bouffées vasomotrices, pyrexie, réactions au site de perfusion, augmentation de la pression artérielle, diminution de la saturation en oxygène, tachycardie et frissons. Les réactions suivantes associées à la perfusion ont été rapportées après la commercialisation : cyanose, hypoxie, tachypnée, fièvre, vomissements, frissons et érythème, certaines de ces réactions étant d'intensité sévère.

Tableau des effets indésirables

Les EI rapportés avec Aldurazyme pendant l'étude de Phase 3 et sa phase d'extension chez 45 patients âgés de 5 ans et plus sur une période de traitement allant jusqu'à 4 ans, sont classés ci-dessous, selon les catégories de fréquence suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$) ; très rare ($<1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Etant donné la faible population de patients, un effet indésirable rapporté chez un seul patient est classé comme fréquent.

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		réaction anaphylactique	
Affections psychiatriques		agitation	
Affections du système nerveux	céphalées	paresthésie, sensation vertigineuse	
Affections cardiaques		tachycardie	
Affections vasculaires	bouffée congestive	hypotension, pâleur, froideur des extrémités	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		détresse respiratoire, dyspnée, toux	cyanose, hypoxie, tachypnée, bronchospasme, arrêt respiratoire
Affections gastro-intestinales	nausées, douleur abdominale	vomissements, diarrhées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruptions cutanées	œdème angioneurotique, gonflement du visage, urticaire, prurit, sueurs froides, alopecie, hyperhidrose	érythème, œdème du visage, œdème laryngé, œdème périphérique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthropathie, arthralgie, douleur dorsale, douleurs des extrémités	douleurs musculo-squelettiques	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre, réaction au site de perfusion	frissons, sensations de chaleur, sensations de froid, fatigue, syndrome pseudo-grippal	extravasation

Investigations		augmentation de la température corporelle, diminution de la saturation en oxygène	
----------------	--	---	--

Un seul patient présentant une atteinte préexistante des voies aériennes a développé une réaction sévère trois heures après le début de la perfusion (à la semaine 62 de traitement), caractérisée par une crise d'urticaire et une obstruction des voies aériennes, nécessitant une trachéotomie. Ce patient présentait des anticorps IgE.

En outre, quelques patients ayant des antécédents de MPS I sévère avec atteintes pulmonaires et des voies aériennes supérieures ont présenté des réactions sévères telles que bronchospasme, arrêt respiratoire et œdème facial (voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

Les effets indésirables rapportés avec Aldurazyme lors d'une étude de phase 2 conduite chez 20 patients âgés de moins de 5 ans, dont la plupart présentait un phénotype sévère, traités sur une période allant jusqu'à 12 mois, sont indiqués ci-dessous. Les effets indésirables étaient tous de sévérité légère à modérée.

MedDRA Classes de systèmes d'organes	MedDRA Terme préféré	Fréquence
Affections cardiaques	tachycardie	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre	Très fréquent
	frissons	Très fréquent
Investigations	augmentation de la pression artérielle	Très fréquent
	diminution de la saturation en oxygène	Très fréquent

Dans le cadre d'une étude de phase 4, 33 patients atteints de MPS I ont reçu l'un des 4 schémas posologiques suivants : 100 U/kg IV une fois par semaine (dose recommandée), 200 U/kg IV une fois par semaine, 200 U/kg IV toutes les 2 semaines ou 300 U/kg IV toutes les 2 semaines. Le groupe qui recevait la dose recommandée comptait le plus petit nombre de patients souffrant d'EI et de RAP. Les RAP observées étaient semblables à celles observées dans le cadre d'autres études cliniques.

Description de certains effets indésirables

Immunogénicité

Presque tous les patients ont développé des anticorps IgG contre la laronidase. La majorité des patients a présenté une séroconversion dans les trois mois après le début du traitement ; cependant, la séroconversion chez des patients de moins de 5 ans présentant un phénotype plus sévère s'est produite principalement dans le premier mois (26 jours en moyenne contre 45 jours chez les patients de 5 ans et plus). A la fin de l'étude de phase 3 (ou au moment d'un retrait prématuré de l'étude), 13/45 patients ne présentaient aucun anticorps décelable par un test de radio-immunoprécipitation (RIP), dont 3 patients qui n'avaient jamais eu de séroconversion. Les patients présentant des niveaux d'anticorps faibles ou inexistantes montraient une forte diminution du niveau de leur taux de GAGs urinaires ; à l'inverse, les patients présentant des titres d'anticorps élevés montraient une réduction variable de leur taux de GAGs urinaires. La signification clinique de ce résultat est inconnue dans la mesure où il n'existait aucune relation cohérente entre le niveau d'anticorps IgG et les critères d'évaluation de l'efficacité clinique.

En outre, 60 patients inclus dans les études de phase 2 et 3 ont été soumis à des tests *in vitro* de recherche d'effets neutralisants. Quatre patients (trois dans l'étude de Phase 3 et un dans l'étude de Phase 2) ont présenté *in vitro* une inhibition marginale à légère de l'activité enzymatique de la laronidase, qui n'a pas semblé avoir d'impact sur l'efficacité clinique et/ou sur la réduction des GAGs urinaires.

La présence d'anticorps ne semblait pas être liée à l'incidence des RAP, bien que l'apparition de ces dernières ait généralement coïncidé avec la formation d'anticorps IgG. L'apparition d'anticorps IgE n'a pas été entièrement explorée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Enzymes.
code ATC : A16AB05.

MPS I

Les troubles du stockage des mucopolysaccharides sont dus à un déficit en enzymes lysosomales spécifiques, nécessaires au catabolisme des glycosaminoglycanes (GAGs). La MPS I est une maladie hétérogène et multiviscérale, caractérisée par un déficit en α -L-iduronidase, hydrolase lysosomale qui agit en tant que catalyseur de l'hydrolyse des résidus α -L-iduroniques terminaux du dermatane sulfate et de l'héparane sulfate. L'activité réduite ou nulle de l' α -L-iduronidase entraîne une accumulation des GAGs, dermatane sulfate et héparane sulfate, dans de nombreux types de cellules et tissus.

Mécanisme d'action

L'objectif du traitement enzymatique substitutif est de rétablir un niveau d'activité enzymatique suffisant pour hydrolyser le substrat accumulé et prévenir toute nouvelle accumulation. Après la perfusion intraveineuse, la laronidase est rapidement éliminée de la circulation et captée par les cellules dans les lysosomes, probablement par des récepteurs du mannose-6 phosphate.

La laronidase purifiée est une glycoprotéine d'un poids moléculaire d'environ 83 kD. La laronidase est composée de 628 acides aminés après clivage de l'extrémité N-terminale. La molécule contient 6 sites de modification des oligosaccharides N-liés.

Efficacité clinique et tolérance

Trois essais cliniques ont été réalisés avec Aldurazyme pour évaluer son efficacité et sa tolérance. Une étude clinique a porté principalement sur l'évaluation de l'effet d'Aldurazyme sur les manifestations systémiques de la MPS I, telles que la faible endurance, un syndrome restrictif, l'obstruction des voies aériennes supérieures, la diminution de l'amplitude des mouvements articulaires, l'hépatomégalie et les troubles visuels. Une étude a principalement évalué la tolérance et la pharmacocinétique d'Aldurazyme chez des patients de moins de 5 ans, mais certaines mesures d'efficacité étaient également incluses. La troisième étude menée visait à évaluer la pharmacodynamie et la sécurité de plusieurs schémas posologiques d'Aldurazyme. A ce jour, aucune donnée clinique ne montre de bénéfice sur les manifestations neurologiques de la maladie.

La tolérance et l'efficacité d'Aldurazyme ont été évaluées dans le cadre d'une étude de Phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, portant sur 45 patients âgés de 6 à 43 ans. Bien que les patients recrutés représentent tous les degrés de sévérité de la maladie, la majorité des patients était du phénotype intermédiaire, un seul patient présentant le phénotype sévère. Les patients ont été recrutés avec une Capacité Vitale Forcée (CVF) à moins de 80% de la valeur prévue et ils devaient pouvoir rester debout pendant 6 minutes et marcher sur une distance de 5 mètres.

Les patients ont reçu 100 U/kg d'Aldurazyme ou le placebo chaque semaine pendant 26 semaines au total. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la variation de la CVF prédite par rapport à la valeur théorique et la distance absolue parcourue pendant le test de marche de six minutes (TM6M). Tous les patients par la suite, ont été inclus dans la prolongation de l'étude de phase 3, en ouvert où ils ont tous reçu 100 U/kg d'Aldurazyme chaque semaine pendant 3,5 années (182 semaines) supplémentaires.

Après 26 semaines de traitement, les patients traités par Aldurazyme ont montré une amélioration de leur fonction respiratoire et de leur capacité de marche par rapport au groupe placebo, comme indiqué ci-dessous.

Phase 3, 26 semaines de traitement par rapport au placebo				
			Valeur p	Intervalle de confiance (95%)
Pourcentage prévu CVF (point de pourcentage)	moyenne	5,6	-	
	médiane	3,0	0,009	0,9 - 8,6
TM6M (mètres)	moyenne	38,1	-	
	médiane	38,5	0,066	-2,0 - 79,0

Lors de la prolongation de l'étude en ouvert, une amélioration et/ou un maintien de ces effets ont été observés jusqu'à 208 semaines dans le groupe Aldurazyme/Aldurazyme et 182 semaines dans le groupe Placebo/Aldurazyme, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	A 208 semaines	A 182 semaines
Changement moyen par rapport à la visite initiale de prétraitement		
CVF prédite en pourcentage (%) ¹	- 1,2	- 3,3
TM6M (mètres)	+ 39,2	+ 19,4
Indice d'apnée/hypopnée (AHI)	- 4,0	- 4,8
Amplitude des mouvements de flexion des épaules (degrés)	+ 13,1	+ 18,3
Indice de handicap CHAQ/HAQ ²	- 0,43	- 0,26

¹ La diminution (exprimée en pourcentage) de la CVF prévue n'est pas cliniquement significative dans ce laps de temps ; les volumes pulmonaires absolus ont continué d'augmenter proportionnellement aux changements de taille chez les patients pédiatriques en période de croissance.

² Les deux groupes ont dépassé la différence minimale cliniquement importante (-0,24)

Sur les 26 patients présentant un volume anormal du foie lors de la visite initiale de prétraitement, 22 (85 %) ont vu le volume de leur foie se normaliser à la fin de l'étude. Il a été constaté une réduction rapide de l'excrétion urinaire des GAGs (µg/mg de créatinine) au cours des 4 premières semaines, cette tendance s'étant maintenue pendant le reste de l'étude. Les taux de GAGs urinaires ont diminué respectivement de 77 % et de 66 % dans les groupes Placebo/Aldurazyme et Aldurazyme/Aldurazyme. A la fin de l'étude, un tiers des patients (15 sur 45) présentaient des taux normaux de GAGs urinaires.

Pour faire face à l'hétérogénéité de la manifestation de la maladie chez les patients, on a eu recours à un critère d'évaluation composite qui résumait les changements cliniquement significatifs sur cinq variables d'efficacité (CVF normale prédite en pourcentage, test de marche TM6M, amplitude des mouvements de flexion des épaules, indice d'apnée/hypopnée (AHI) et acuité visuelle). La réponse globale était une amélioration chez 26 patients (58 %), aucun changement chez 10 patients (22 %) et une détérioration chez 9 patients (20 %).

Une étude ouverte de Phase 2 d'un an a été conduite pour évaluer principalement la tolérance et la pharmacocinétique d'Aldurazyme chez 20 patients de moins de 5 ans au moment du recrutement (16 patients présentaient un phénotype sévère et 4 un phénotype intermédiaire). Les patients devaient recevoir 100 U/kg d'Aldurazyme par perfusions hebdomadaires pendant une durée totale de 52 semaines. Quatre patients ont reçu une dose allant jusqu'à 200 U/kg au cours des 26 dernières semaines, en raison des taux élevés de leurs GAGs urinaires à la Semaine 22.

Dix-huit patients ont participé à l'étude jusqu'à son terme. Aldurazyme était bien toléré aux deux dosages. Le taux moyen de GAGs urinaires a diminué de 50 % à la semaine 13 et de 61 % à la fin de l'étude. Au terme de l'étude, tous les patients présentaient des réductions de l'hépatomégalie et 50 % (9/18) avaient un foie de taille normale. La proportion de patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche légère est passée de 53 % (10/19) à 17 % (3/18) ; la masse ventriculaire gauche moyenne rapportée à la surface corporelle a diminué de 0,9 Z-score (n=17). Plusieurs patients présentaient une croissance en termes de taille (n=7) et de poids (n=3) pour leur âge (z score). Les patients les plus jeunes avec phénotype sévère (< 2,5 ans) ainsi que l'ensemble des 4 patients avec phénotype intermédiaire présentaient un développement mental normal, alors que les patients plus âgés avec phénotype sévère ont présenté peu ou pas de gains cognitifs.

Une étude de phase 4 a été menée en vue d'évaluer les effets pharmacodynamiques de plusieurs schémas posologiques d'Aldurazyme sur les GAGs urinaires, le volume du foie et le test de marche de six minutes (TM6M). Dans le cadre de cette étude en ouvert de 26 semaines, 33 patients atteints de MPS I ont reçu l'un des 4 schémas posologiques d'Aldurazyme suivants : 100 U/kg IV une fois par semaine (dose recommandée), 200 U/kg IV une fois par semaine, 200 U/kg IV toutes les 2 semaines ou 300 U/kg IV toutes les 2 semaines. Aucun bénéfice particulier n'a été mis en évidence aux doses plus élevées que la dose recommandée. Le schéma posologique de 200 U/kg IV toutes les 2 semaines peut être une alternative acceptable pour les patients ayant des difficultés à recevoir les perfusions hebdomadaires ; toutefois, rien ne permet d'affirmer que l'efficacité clinique à long terme de ces deux schémas posologiques est équivalente.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie intraveineuse de laronidase en perfusion de 240 minutes et à une dose de 100 U/kg de poids corporel, les propriétés pharmacocinétiques ont été mesurées à la semaine 1, 12 et 26.

Paramètre	Perfusion 1	Perfusion 12	Perfusion 26
	Moyenne ± écart-type	Moyenne ± écart-type	Moyenne ± écart-type
C_{max} (U/ml)	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
AUC_∞ (h•U/ml)	0,930 ± 0,214	0,913 ± 0,445	1,191 ± 0,451
CL (ml/mn/kg)	1,96 ± 0,495	2,31 ± 1,13	1,68 ± 0,763
V_z (l/kg)	0,604 ± 0,172	0,307 ± 0,143	0,239 ± 0,128
V_{ss} (l/kg)	0,440 ± 0,125	0,252 ± 0,079	0,217 ± 0,081
t_{1/2} (h)	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

La C_{max} a présenté une augmentation au cours du temps. Le volume de distribution a diminué au fur et à mesure de la poursuite du traitement, cette baisse peut être liée à la formation d'anticorps et/ou au volume du foie moins important. Le profil pharmacocinétique chez les patients de moins de 5 ans a été similaire à celui des patients plus âgés et moins atteints.

La laronidase est une protéine pour laquelle est attendu un métabolisme par hydrolyse peptidique. Par conséquent, il est improbable qu'une insuffisance hépatique affecte la pharmacocinétique de la laronidase de manière cliniquement significative. L'élimination rénale de la laronidase est considérée comme une voie mineure de clairance (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique, toxicologie en administration répétée, et toxicologie des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucun potentiel génotoxique ou cancérogène n'est attendu.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Phosphate monosodique monohydraté
Phosphate disodique heptahydraté
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts :
3 ans

Solutions diluées :

Du point de vue de la sécurité microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, sa conservation ne doit pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, dans la mesure où la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml de solution à diluer dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (chlorobutyle siliconé) et scellé par un joint (aluminium) avec un opercule (flip off) (polypropylène).

Boîte de 1, 10 et 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon d'Aldurazyme est destiné à une administration unique. La solution à diluer pour perfusion doit être diluée dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), dans des conditions aseptiques. Il est recommandé d'administrer la solution diluée d'Aldurazyme à l'aide d'un dispositif de perfusion muni d'un filtre en ligne de 0,2 µm.

Préparation de la perfusion d'Aldurazyme (Utiliser dans des conditions aseptiques)

- Déterminer le nombre de flacons à diluer sur la base du poids du patient. Retirer le nombre de flacons nécessaires du réfrigérateur environ 20 minutes à l'avance, afin qu'ils puissent atteindre la température ambiante (inférieure à 30° C).
- Avant toute dilution, inspecter visuellement chaque flacon afin de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle doit être exempte de toute particule visible. Ne pas utiliser de flacon présentant des particules ou une coloration anormale.
- Déterminer, sur la base du poids du patient, le volume total de perfusion, soit 100 ml (si le poids corporel est inférieur ou égal à 20 kg) ou 250 ml (si le poids corporel est supérieur à 20 kg) de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).
- Prélever et éliminer le volume de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) égal au volume total d'Aldurazyme à ajouter, de la poche de perfusion.
- Prélever le volume nécessaire de chaque flacon d'Aldurazyme et mélanger les volumes prélevés.
- Ajouter les volumes obtenus d'Aldurazyme à la solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).
- Mélanger doucement la solution pour perfusion.
- Avant toute utilisation, inspecter visuellement la solution afin de détecter toute particule. Seules les solutions transparentes et incolores sans particules visibles doivent être utilisées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/03/253/001-003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 juin 2003

Dernière date de renouvellement : 10 juin 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

BioMarin Pharmaceutical Inc, Galli Drive Facility, 46 Galli Drive, Novato, CA 94949, USA

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR (1 FLACON, 10 FLACONS, 25 FLACONS)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aldurazyme, 100 U/ml solution à diluer pour perfusion.
laronidase

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 100 U de laronidase.
Chaque flacon de 5 ml contient 500 U de laronidase.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients:
Chlorure de sodium,
Phosphate monosodique monohydraté,
Phosphate disodique heptahydraté,
Polysorbate 80,
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de solution à diluer pour perfusion.
10 flacons de solution à diluer pour perfusion.
25 flacons de solution à diluer pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

A usage unique.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée devra être éliminée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
NL-1411 DD Naarden
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/03/253/001 1 Flacon
EU/1/03/253/002 10 Flacons
EU/1/03/253/003 25 Flacons

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Aldurazyme, 100 U/ml solution à diluer pour perfusion
laronidase
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 ml

6. AUTRES

A conserver entre 2°C et 8°C.

Genzyme Europe B.V. - NL

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Aldurazyme, 100 U/ml solution à diluer pour perfusion.

Laronidase

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce qu'Aldurazyme et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'être traité par Aldurazyme
3. Comment administrer Aldurazyme
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Aldurazyme
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Aldurazyme et dans quel cas est-il utilisé

Aldurazyme est utilisé dans le traitement des patients présentant une mucopolysaccharidose de type I (MPS I). Il est administré pour traiter les manifestations non neurologiques de la maladie.

Les patients atteints de MPS I ont un niveau faible ou inexistant d'activité d'une enzyme appelée α -L-iduronidase, qui décompose spécifiquement des substances (glycosaminoglycanes) dans l'organisme. Par conséquent, ces substances ne sont pas décomposées et transformées normalement dans l'organisme. Elles s'accumulent dans de nombreux tissus de l'organisme, d'où l'apparition des symptômes de MPS I.

Aldurazyme est une enzyme artificielle appelée laronidase. Elle peut remplacer l'enzyme naturelle faisant défaut en cas de MPS I.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'être traité par Aldurazyme

Vous ne devez pas être traité par Aldurazyme

Si vous êtes allergique (hypersensible) à la laronidase ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Aldurazyme. Si vous êtes traité par Aldurazyme, vous pouvez développer des réactions associées à la perfusion. Une réaction associée à la perfusion est tout effet secondaire intervenant pendant la perfusion ou avant la fin de la journée de la perfusion (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). Certaines de ces réactions peuvent être sévères. Si vous présentez une telle réaction, **contactez immédiatement votre médecin.**

Si de telles réactions se produisent, la perfusion d'Aldurazyme doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié devra être instauré par votre médecin.

Ces réactions peuvent être particulièrement sévères si vous souffrez d'une obstruction des voies aériennes supérieures préexistante liée à la MPS I.

Pour prévenir des réactions de type allergique, il se peut que vous receviez d'autres médicaments tels que des antihistaminiques et du paracétamol.

Autres médicaments et Aldurazyme

Indiquez à votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant de la chloroquine ou de la procaine, en raison d'un risque éventuel de diminution de l'action d'Aldurazyme.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris des médicaments sans ordonnance.

Fécondité, Grossesse et allaitement

L'expérience de l'utilisation d'Aldurazyme chez la femme enceinte est insuffisante. Vous ne devez pas être traitée par Aldurazyme pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Il n'a pas été établi si Aldurazyme passait dans le lait maternel. Il est recommandé d'arrêter d'allaiter pendant le traitement par Aldurazyme.

Aucune information n'est disponible sur l'effet d'Aldurazyme sur la fécondité.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de l'être, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Aldurazyme contient du sodium

Ce médicament contient 1,29 mmol de sodium par flacon. Ce paramètre devra être pris en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

3. Comment administrer Aldurazyme

Instructions pour l'utilisation - dilution et administration

La solution à diluer pour perfusion doit être diluée avant administration par voie intraveineuse (voir informations destinées aux professionnels de la santé).

L'administration d'Aldurazyme doit être effectuée dans un cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales.

Posologie

Le schéma posologique recommandé pour Aldurazyme est de 100 U/kg de poids corporel, administrées une fois par semaine par perfusion intraveineuse. La vitesse de perfusion initiale de 2 U/kg/h peut être progressivement augmentée toutes les quinze minutes, si tolérée, jusqu'à un maximum de 43 U/kg/h. Le volume total de l'administration doit être délivré en environ 3 à 4 heures.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en respectant exactement les indications de votre médecin. Demandez à votre médecin en cas de doute.

Si vous manquez une perfusion d'Aldurazyme

Si vous manquez une perfusion d'Aldurazyme, veuillez contacter votre médecin.

Si vous recevez plus d'Aldurazyme que nécessaire

Aucun cas de surdosage d'Aldurazyme n'a été rapporté.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets secondaires se sont manifestés essentiellement pendant ou juste après l'administration du médicament (réactions associées à la perfusion). Si vous présentez une réaction de ce type, vous devez **consulter votre médecin immédiatement**. Le nombre de ces réactions diminuait avec l'ancienneté du traitement. La majorité de ces réactions était d'intensité légère ou modérée. Toutefois, une réaction allergique systémique (réaction anaphylactique) a été observée chez des patients pendant ou jusqu'à 3 heures après une perfusion d'Aldurazyme. Certains des symptômes d'une telle réaction allergique grave mettaient en jeu le pronostic vital et incluaient des difficultés extrêmes à respirer, un gonflement de la gorge, une pression artérielle basse et un taux d'oxygène bas dans l'organisme. Quelques patients ayant des antécédents d'atteintes pulmonaires et des voies aériennes supérieures liées à une MPS I sévère ont présenté des réactions graves, notamment un bronchospasme (constriction des voies aériennes), un arrêt respiratoire et un gonflement du visage. La fréquence du bronchospasme et de l'arrêt respiratoire est indéterminée. Les réactions allergiques sévères (réactions anaphylactiques) et le gonflement du visage sont considérés comme fréquents et peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10.

Les symptômes très fréquents (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) non graves englobent les céphalées, nausées, douleurs abdominales, éruptions cutanées, maladies des articulations, douleurs articulaires, douleurs du dos, douleurs dans les bras ou les jambes, bouffées congestives, fièvre, frissons, augmentation de la fréquence cardiaque, élévation de la pression artérielle et réactions au niveau du site de perfusion.

Les autres effets indésirables incluent les effets suivants :

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10)

- augmentation de la température du corps
- fourmillements
- sensations de vertige
- toux
- difficultés respiratoires
- vomissements
- diarrhées
- gonflement du cou
- urticaire
- démangeaisons
- chute des cheveux
- sueurs froides, transpiration excessive
- douleurs musculaires
- pâleur
- mains ou pieds froid(e)s
- sensations de chaleur, sensations de froid
- fatigue
- maladie de type grippal
- agitation

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- coloration bleutée de la peau (en raison de la diminution de la quantité d'oxygène dans sang)
- respiration rapide
- rougeur de la peau
- passage du produit dans les tissus environnants le site de l'injection, pouvant provoquer gonflement ou rougeur
- gonflement des bras et/ou des jambes

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Aldurazyme

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts :

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Aldurazyme

- La substance active est la laronidase. 1 ml de la solution dans le flacon contient 100 U de laronidase. Chaque flacon de 5 ml contient 500 U de laronidase.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium, le phosphate monosodique monohydraté, le phosphate disodique heptahydraté, le polysorbate 80, l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Aldurazyme et contenu de l'emballage extérieur

Aldurazyme se présente sous la forme d'un concentré soluble injectable. Il s'agit d'une solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

Boîtes de 1, 10 et 25 flacons par carton. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD, Naarden, Pays-Bas.

Fabricant

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk CB9 8PU, Royaume-Uni.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 9705300

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Genzyme GmbH
Tel: +49 (0)6102 3674 0

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα/Κύπρος
sanofi-aventis ΑΕΒΕ (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 900 1600

España
Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Genzyme S.A.S.
Tél: +33 (0) 825 825 863

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Genzyme Srl
Tel : +39 059 349 811

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Magyarország
sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 422 0100

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom/Ireland
Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)
Tel: +44 (0) 1865 405200

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“

Tel. +370 5 275 5224

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu/> .Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Chaque flacon d'Aldurazyme est prévu pour un usage unique. La solution à diluer pour perfusion doit être diluée dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%), dans des conditions aseptiques. Il est recommandé d'administrer la solution diluée d'Aldurazyme à l'aide d'un dispositif de perfusion muni d'un filtre en ligne de 0,2 µm.

Du point de vue de la sécurité microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, sa conservation ne doit pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, dans la mesure où la dilution a été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Aldurazyme ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, dans la même perfusion.

Préparation de la perfusion d'Aldurazyme (Utiliser dans des conditions aseptiques)

- Déterminer le nombre de flacons à diluer sur la base du poids du patient. Retirer le nombre de flacons nécessaires du réfrigérateur environ 20 minutes à l'avance, afin qu'ils puissent atteindre la température ambiante (inférieure à 30°C).
- Avant toute dilution, inspecter visuellement chaque flacon afin de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle doit être exempte de toute particule visible. Ne pas utiliser de flacon présentant des particules ou une coloration anormale.
- Déterminer, sur la base du poids du patient, le volume total de perfusion, soit 100 ml (si le poids corporel est inférieur ou égal à 20 kg) ou 250 ml (si le poids corporel est supérieur à 20 kg) de solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9%.
- Prélever et éliminer le volume de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) égal au volume total d'Aldurazyme à ajouter, de la poche de perfusion.
- Prélever le volume nécessaire de chaque flacon d'Aldurazyme et mélanger les volumes prélevés.
- Ajouter les volumes obtenus d'Aldurazyme à la solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).
- Mélanger doucement la solution pour perfusion.
- Avant toute utilisation, inspecter visuellement la solution afin de détecter toute particule. Seules les solutions transparentes et incolores sans particules visibles doivent être utilisées.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.