

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Cerezyme 200 U  
Poudre pour solution à diluer pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon de Cerezyme contient 200 unités\* d'imiglucérase.

\* Une unité enzymatique (U) est définie comme la quantité d'enzyme qui catalyse l'hydrolyse d'une micromole du substrat synthétique para-nitrophényl- $\beta$ -D-glucopyranoside (pNP-Glc) en une minute à 37°C.

Pour les excipients, cf 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.  
Cerezyme est une poudre blanche à blanchâtre.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

L'utilisation de Cerezyme (imiglucérase) est indiquée comme traitement enzymatique substitutif à long terme chez des patients qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Gaucher non neuronopathique (type 1) ou neuronopathique chronique (type 3) et qui présentent des manifestations non neurologiques cliniquement significatives de la maladie.

Les manifestations non neurologiques de la maladie de Gaucher comprennent un ou plusieurs des troubles suivants:

- Anémie, après exclusion de toute autre cause telle qu'une carence en fer
- Thrombocytopénie
- Anomalies osseuses, après exclusion de toute autre cause telle qu'une carence en vitamine D
- Hépatomégalie ou splénomégalie

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être conduit par un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie de Gaucher.

Après reconstitution et dilution (voir 6.6.), la préparation est administrée par perfusion intraveineuse en 1 à 2 heures. Une solution alternative consiste à administrer la dose retenue de Cerezyme à une vitesse de perfusion qui ne doit pas dépasser 1 unité par kg de poids corporel par minute.

#### **Posologie chez l'adulte, l'enfant et le sujet âgé**

En raison de l'hétérogénéité et de la nature polysystémique de la maladie de Gaucher, la posologie doit être adaptée à chaque patient après un bilan exhaustif des manifestations cliniques de la maladie.

Divers schémas posologiques ont prouvé leur efficacité dans le traitement d'une partie ou de l'ensemble des manifestations non neurologiques de la maladie. Une posologie initiale de 60 U/kg de poids corporel à raison d'une administration toutes les 2 semaines a permis d'améliorer les paramètres hématologiques et viscéraux en 6 mois de traitement et la poursuite du traitement a interrompu la progression de la maladie osseuse, voire entraîné son amélioration.

L'administration de doses de l'ordre de 2,5 U/kg de poids corporel trois fois par semaine ou de 15 U/kg de poids corporel une fois toutes les 2 semaines a permis d'améliorer les paramètres hématologiques et de réduire l'hypertrophie des organes mais n'a pas modifié les paramètres osseux. Le rythme habituel d'administration et le mieux adapté au confort du patient, est d'une perfusion toutes les 2 semaines; c'est également pour ce rythme d'administration que l'on dispose du plus grand nombre d'informations.

La réponse des patients doit être surveillée régulièrement et la posologie ne doit être ajustée (augmentée ou diminuée) qu'après un bilan complet des réponses des patients prenant en compte toutes les manifestations cliniques de la maladie. Une fois que la réponse du patient pour ces différentes manifestations cliniques est nette et stabilisée, la posologie peut être ajustée pour obtenir un traitement d'entretien efficace, tout en continuant de surveiller soigneusement les paramètres de réponse thérapeutique et l'état général du patient. Les visites de suivi ont habituellement lieu tous les 6 à 12 mois.

Le personnel médical et soignant est encouragé à enregistrer les patients souffrant d'une maladie de Gaucher, y compris ceux présentant des manifestations neuropathiques chroniques de la maladie, dans le « Registre ICGG de Gaucher » (voir chapitre 5.1).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des autres composants (voir chapitre 4.4 "Hypersensibilité").

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

#### **Hypersensibilité**

Les données actuelles suggèrent que des anticorps anti-imiglucérase de type IgG sont synthétisés au cours de la première année de traitement par Cerezyme chez 15% environ des patients traités. Il semble que les patients qui développent des anticorps le fassent généralement au cours des 6 premiers mois de traitement et que l'apparition d'anticorps anti-Cerezyme après 12 mois de traitement soit rare. Il est conseillé de surveiller périodiquement la formation d'anticorps IgG contre l'imiglucérase chez les patients suspectés d'avoir une réponse diminuée au traitement.

Les patients qui possèdent des anticorps anti-Cerezyme (imiglucérase) ont un risque accru de réaction d'hypersensibilité. (voir au chapitre 4.8 sous «Effets indésirables»). Si un patient présente des réactions évoquant une hypersensibilité, il est conseillé de procéder ultérieurement à la recherche d'anticorps anti-imiglucérase. Dans de rares cas cependant, il a été noté des réactions anaphylactoïdes. Le traitement par l'imiglucérase devra être poursuivi avec prudence. La plupart des patients ont continué le traitement avec succès grâce à une diminution de la vitesse de perfusion et à une prémédication par un traitement antihistaminique et/ou corticoïde.

Cerezyme sera administré avec prudence chez les patients ayant développé des anticorps ou des symptômes d'hypersensibilité à Ceredase (alglucérase).

#### **Hypertension artérielle pulmonaire**

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication connue de la maladie de Gaucher. On l'a observée aussi bien chez des patients recevant un traitement enzymatique substitutif que chez des patients non traités de cette façon. Aucun rapport de cause à effet n'a été établi avec le traitement enzymatique substitutif. Il serait souhaitable que les patients présentant des symptômes respiratoires subissent un examen de recherche d'hypertension artérielle pulmonaire.

L'efficacité de Cerezyme sur les symptômes neurologiques des patients atteints d'une maladie de Gaucher neuropathique chronique n'a pas été établie et aucune posologie particulière ne peut être recommandée pour ces manifestations (voir chapitre 5.1).

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les interactions entre Cerezyme et d'autres médicaments n'ont pas été étudiées. Les autres formes d'interactions, avec les aliments par exemple, sont peu probables.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

Cerezyme n'a fait l'objet d'aucune étude de la reproduction chez l'animal.

On ignore si Cerezyme peut affecter le fœtus en cas d'administration à la femme enceinte ou s'il peut altérer les fonctions de reproduction. Cerezyme ne doit être administré à la femme enceinte que lorsqu'il existe une indication formelle et après avoir pesé soigneusement les bénéfices et les risques tant pour la mère que pour le fœtus.

L'excrétion de ce médicament dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez la femme, aussi convient-il d'être prudent en cas d'administration de Cerezyme à une femme qui allaite.

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

Cerezyme n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les réactions médicamenteuses indésirables (RMI) rapportées en relation à Cerezyme sont présentées dans le tableau ci-dessous en fonction de la partie du corps concernée et de leur fréquence (fréquent ou peu fréquent).

Corps entier – troubles généraux	Peu fréquent : Gêne thoracique, fièvres, frissons, fatigue
Affections de l'appareil respiratoire	Fréquent : Symptômes respiratoires
Affections de l'appareil digestif	Peu fréquent : Nausée, vomissement, diarrhée, crampes abdominales
Système nerveux central et périphérique	Peu fréquent : Céphalée, état vertigineux
Troubles cardiovasculaires, généraux	Peu fréquent : Cyanose, hypotension
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque	Peu fréquent : Tachycardie
Affections cutanées et tégumentaires	Fréquent : Urticaire/angio-œdème, prurit, éruption transitoire
Affections vasculaires (extracardiaques)	Peu fréquent : Bouffées vasomotrices
Troubles au site d'application	Peu fréquent : Gêne, brûlure, tuméfaction, abcès stérile

Des effets indésirables, liés à la voie d'administration, ont été rapportés chez un petit nombre de patients : gêne, prurit, sensation de brûlure, oedème local ou abcès aseptique au point d'injection. Des signes suggérant une hypersensibilité ont été observés chez environ 3% des patients. Ces symptômes sont apparus pendant ou peu après les perfusions; il s'agissait de prurit, de rougeur du visage, d'urticaire/angio-oedème, de gêne thoracique, tachycardie, cyanose et de troubles respiratoires. On a également rapporté quelques rares cas d'hypotension artérielle associée à une hypersensibilité. Les patients doivent savoir qu'en cas de survenue de ces symptômes, il convient d'interrompre la perfusion et de contacter leur médecin.

## 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: enzyme imiglucérase ( $\beta$ -glucocérébrosidase recombinante ciblée sur le macrophage), code ATC: A16AB02.

L'imiglucérase ( $\beta$ -glucocérébrosidase recombinante ciblée sur le macrophage) catalyse l'hydrolyse d'un glycolipide, le glucocérébroside, en glucose et en céramide, selon la voie normale de dégradation des lipides membranaires.

Le glucocérébroside provient essentiellement de la dégradation des cellules hématopoïétiques. La maladie de Gaucher se caractérise par un déficit fonctionnel de l'activité  $\beta$ -glucocérébrosidasique et par l'accumulation de glucocérébroside qui en résulte au sein des macrophages tissulaires qui s'engorgent et prennent le nom de cellules de Gaucher.

Les cellules de Gaucher se trouvent typiquement dans le foie, la rate et la moelle osseuse et parfois aussi dans les poumons, les reins et les intestins. Les complications hématologiques secondaires comprennent une anémie sévère et une thrombocytopénie associées à une hépato-splénomégalie progressive caractéristique. Les complications du squelette sont fréquentes et constituent souvent la caractéristique la plus invalidante et la plus incapacitante de la maladie de Gaucher. Les complications du squelette éventuelles sont l'ostéonécrose, l'ostéopénie avec fractures pathologiques secondaires, l'absence de remodelage, l'ostéosclérose et les crises douloureuses osseuses.

Aucune étude clinique contrôlée n'a été conduite sur l'efficacité de Cerezyme sur les manifestations neurologiques de la maladie. Par conséquent, aucune conclusion sur l'effet d'un traitement enzymatique de substitution sur les manifestations neurologiques de la maladie ne peut être tirée.

Le personnel médical et soignant est encouragé à enregistrer les patients souffrant de la maladie de Gaucher, y compris ceux présentant des manifestations neuronopathiques chroniques de la maladie, dans le « Registre ICGG de Gaucher ». Les données des patients sont recueillies anonymement dans ce Registre. Le « Registre ICGG de Gaucher » a pour objet d'améliorer la compréhension de la maladie de Gaucher et d'évaluer l'efficacité du traitement enzymatique de substitution, conduisant finalement à l'amélioration de l'emploi sûr et efficace de Cerezyme.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Au cours de la perfusion intraveineuse sur 1 heure de quatre doses (7,5; 15; 30 et 60 U/kg) d'imiglucérase, l'activité enzymatique a atteint l'état d'équilibre en 30 minutes. Après la perfusion, l'activité enzymatique plasmatique a diminué rapidement, avec une demi-vie de 3,6 à 10,4 minutes. La clairance plasmatique était comprise entre 9,8 et 20,3 ml/min/kg (moyenne  $\pm$  DS : 14,5  $\pm$  4,0 ml/min/kg). Le volume de distribution corrigé pour le poids s'est situé entre 0,09 et 0,15 l/kg (moyenne  $\pm$  DS : 0,12  $\pm$  0,02 l/kg). Il ne semble pas que ces paramètres soient influencés par la dose ou la durée de la perfusion, cependant, un ou deux patients seulement ont été étudiés pour chaque dose et chaque vitesse de perfusion.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

Aucun risque particulier pour l'homme n'a été identifié à partir des données précliniques concernant la tolérance, la toxicité en administration unique ou répétée et la mutagénicité.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, polysorbate 80.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacons non ouverts:

2 ans.

#### Solution diluée:

Du point de vue de la sécurité microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur doit s'assurer, avant utilisation, que les conditions de conservation en cours d'utilisation, n'ont pas excédé une durée de 24 heures entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage**

Cerezyme est présenté en flacons de 20 ml en verre transparent. La fermeture est assurée par un bouchon en butyle siliconé, muni d'une capsule de sécurité détachable.

Un surremplissage (0,3 ml) est effectué pour chaque flacon afin de permettre le prélèvement d'un volume suffisant pour garantir la précision de la quantité administrée.

Taille des conditionnements : 1 ou 25 flacons par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination**

Chaque flacon de Cerezyme est réservé à un usage unique. Après reconstitution, chaque flacon de Cerezyme contient 200 unités d'imiglucérase dans 5 ml (40 unités par ml).

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables et diluée dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% puis administrée par perfusion.

Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction de la posologie individuelle du patient et sortir les flacons du réfrigérateur.

On pourra parfois procéder à de petits ajustements pour éviter d'avoir à jeter des flacons partiellement utilisés. Il est possible de ramener la posologie à la dose contenue dans le nombre le plus proche de flacons entiers dans la mesure où cela ne modifie pratiquement pas la posologie mensuelle.

#### **Respecter les règles d'asepsie.**

#### **Reconstitution**

Reconstituer chaque flacon avec 5,1 ml d'eau pour préparations injectables; éviter d'injecter avec force l'eau pour préparations injectables et homogénéiser doucement pour éviter de faire mousser la solution. La solution reconstituée a un volume de 5,3 ml et son pH est de 6,1 environ.

Avant toute nouvelle dilution, vérifier visuellement l'absence de particules étrangères ou d'une coloration anormale de la solution reconstituée dans chaque flacon. Ne pas utiliser les flacons contenant des particules étrangères ou présentant une couleur anormale.

Après reconstitution, diluer rapidement les flacons et ne pas les conserver en vue d'une utilisation ultérieure.

### **Dilution**

La solution reconstituée contient 40 unités d'imiglucérase par ml. Le volume reconstitué permet le retrait précis de 5,0 ml (équivalent à 200 unités) de chaque flacon. Prélever 5 ml de solution reconstituée dans chaque flacon et mélanger les aliquotes provenant des différents flacons. Diluer ce mélange avec une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% de façon à obtenir un volume final de 100 à 200 ml. Homogénéiser délicatement.

Il est recommandé d'administrer la solution diluée dans les 3 heures qui suivent. Le produit dilué dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% et conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière, reste stable pendant 24 heures mais la sécurité microbiologique est conditionnée par le respect des règles d'asepsie au cours de la reconstitution et de la dilution du produit.

Cerezyme ne contient pas de conservateur. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**

EU/1/97/053/001

EU/1/97/053/002

## **9. DATE DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

11 décembre 2002.

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cerezyme 400 U  
Poudre pour solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Cerezyme contient 400 unités\* d'imiglucérase.

\* Une unité enzymatique (U) est définie comme la quantité d'enzyme qui catalyse l'hydrolyse d'une micromole du substrat synthétique para-nitrophényl- $\beta$ -D-glucopyranoside (pNP-Glc) en une minute à 37°C.

Pour les excipients, cf 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.  
Cerezyme est une poudre blanche à blanchâtre.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

L'utilisation de Cerezyme (imiglucérase) est indiquée comme traitement enzymatique substitutif à long terme chez des patients qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Gaucher non neuronopathique (type 1) ou neuronopathique chronique (type 3) et qui présentent des manifestations non neurologiques cliniquement significatives de la maladie.

Les manifestations non neurologiques de la maladie de Gaucher comprennent un ou plusieurs des troubles suivants:

- Anémie, après exclusion de toute autre cause telle qu'une carence en fer
- Thrombocytopénie
- Anomalies osseuses, après exclusion de toute autre cause telle qu'une carence en vitamine D
- Hépatomégalie ou splénomégalie

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être conduit par un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie de Gaucher.

Après reconstitution et dilution (voir 6.6.), la préparation est administrée par perfusion intraveineuse en 1 à 2 heures. Une solution alternative consiste à administrer la dose retenue de Cerezyme à une vitesse de perfusion qui ne doit pas dépasser 1 unité par kg de poids corporel par minute.

#### Posologie chez l'adulte, l'enfant et le sujet âgé

En raison de l'hétérogénéité et de la nature polysystémique de la maladie de Gaucher, la posologie doit être adaptée à chaque patient après un bilan exhaustif des manifestations cliniques de la maladie.

Divers schémas posologiques ont prouvé leur efficacité dans le traitement d'une partie ou de l'ensemble des manifestations non neurologiques de la maladie. Une posologie initiale de 60 U/kg de poids corporel à raison d'une administration toutes les 2 semaines a permis d'améliorer les paramètres hématologiques et viscéraux en 6 mois de traitement et la poursuite du traitement a interrompu la progression de la maladie osseuse, voire entraîné son amélioration.



L'administration de doses de l'ordre de 2,5 U/kg de poids corporel trois fois par semaine ou de 15 U/kg de poids corporel une fois toutes les 2 semaines a permis d'améliorer les paramètres hématologiques et de réduire l'hypertrophie des organes mais n'a pas modifié les paramètres osseux. Le rythme habituel d'administration et le mieux adapté au confort du patient, est d'une perfusion toutes les 2 semaines; c'est également pour ce rythme d'administration que l'on dispose du plus grand nombre d'informations.

La réponse des patients doit être surveillée régulièrement et la posologie ne doit être ajustée (augmentée ou diminuée) qu'après un bilan complet des réponses des patients prenant en compte toutes les manifestations cliniques de la maladie. Une fois que la réponse du patient pour ces différentes manifestations cliniques est nette et stabilisée, la posologie peut être ajustée pour obtenir un traitement d'entretien efficace, tout en continuant de surveiller soigneusement les paramètres de réponse thérapeutique et l'état général du patient. Les visites de suivi ont habituellement lieu tous les 6 à 12 mois.

Le personnel médical et soignant est encouragé à enregistrer les patients souffrant d'une maladie de Gaucher, y compris ceux présentant des manifestations neuropathiques chroniques de la maladie, dans le « Registre ICGG de Gaucher » (voir chapitre 5.1).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des autres composants (voir chapitre 4.4 "Hypersensibilité").

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

#### **Hypersensibilité**

Les données actuelles suggèrent que des anticorps anti-imiglucérase de type IgG sont synthétisés au cours de la première année de traitement par Cerezyme chez 15% environ des patients traités. Il semble que les patients qui développent des anticorps le fassent généralement au cours des 6 premiers mois de traitement et que l'apparition d'anticorps anti-Cerezyme après 12 mois de traitement soit rare. Il est conseillé de surveiller périodiquement la formation d'anticorps IgG contre l'imiglucérase chez les patients suspectés d'avoir une réponse diminuée au traitement.

Les patients qui possèdent des anticorps anti-Cerezyme (imiglucérase) ont un risque accru de réaction d'hypersensibilité. (voir au chapitre 4.8 sous «Effets indésirables»). Si un patient présente des réactions évoquant une hypersensibilité, il est conseillé de procéder ultérieurement à la recherche d'anticorps anti-imiglucérase. Dans de rares cas cependant, il a été noté des réactions anaphylactoïdes. Le traitement par l'imiglucérase devra être poursuivi avec prudence. La plupart des patients ont continué le traitement avec succès grâce à une diminution de la vitesse de perfusion et à une prémédication par un traitement antihistaminique et/ou corticoïde.

Cerezyme sera administré avec prudence chez les patients ayant développé des anticorps ou des symptômes d'hypersensibilité à Ceredase (alglucérase).

#### **Hypertension artérielle pulmonaire**

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication connue de la maladie de Gaucher. On l'a observée aussi bien chez des patients recevant un traitement enzymatique substitutif que chez des patients non traités de cette façon. Aucun rapport de cause à effet n'a été établi avec le traitement enzymatique substitutif. Il serait souhaitable que les patients présentant des symptômes respiratoires subissent un examen de recherche d'hypertension artérielle pulmonaire.

L'efficacité de Cerezyme sur les symptômes neurologiques des patients atteints d'une maladie de Gaucher neuropathique chronique n'a pas été établie et aucune posologie particulière ne peut être recommandée pour ces manifestations (voir chapitre 5.1).

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les interactions entre Cerezyme et d'autres médicaments n'ont pas été étudiées. Les autres formes d'interactions, avec les aliments par exemple, sont peu probables.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

Cerezyme n'a fait l'objet d'aucune étude de la reproduction chez l'animal.

On ignore si Cerezyme peut affecter le fœtus en cas d'administration à la femme enceinte ou s'il peut altérer les fonctions de reproduction. Cerezyme ne doit être administré à la femme enceinte que lorsqu'il existe une indication formelle et après avoir pesé soigneusement les bénéfices et les risques tant pour la mère que pour le fœtus.

L'excrétion de ce médicament dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez la femme, aussi convient-il d'être prudent en cas d'administration de Cerezyme à une femme qui allaite.

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

Cerezyme n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les réactions médicamenteuses indésirables (RMI) rapportées en relation à Cerezyme sont présentées dans le tableau ci-dessous en fonction de la partie du corps concernée et de leur fréquence (fréquent ou peu fréquent).

Corps entier – troubles généraux	Peu fréquent : Gêne thoracique, fièvres, frissons, fatigue
Affections de l'appareil respiratoire	Fréquent : Symptômes respiratoires
Affections de l'appareil digestif	Peu fréquent : Nausée, vomissement, diarrhée, crampes abdominales
Système nerveux central et périphérique	Peu fréquent : Céphalée, état vertigineux
Troubles cardiovasculaires, généraux	Peu fréquent : Cyanose, hypotension
Troubles du rythme et de la fréquence cardiaque	Peu fréquent : Tachycardie
Affections cutanées et tégumentaires	Fréquent : Urticaire/angio-œdème, prurit, éruption transitoire
Affections vasculaires (extracardiaques)	Peu fréquent : Bouffées vasomotrices
Troubles au site d'application	Peu fréquent : Gêne, brûlure, tuméfaction, abcès stérile

Des effets indésirables, liés à la voie d'administration, ont été rapportés chez un petit nombre de patients : gêne, prurit, sensation de brûlure, oedème local ou abcès aseptique au point d'injection. Des signes suggérant une hypersensibilité ont été observés chez environ 3% des patients. Ces symptômes sont apparus pendant ou peu après les perfusions; il s'agissait de prurit, de rougeur du visage, d'urticaire/angio-oedème, de gêne thoracique, tachycardie, cyanose et de troubles respiratoires. On a également rapporté quelques rares cas d'hypotension artérielle associée à une hypersensibilité. Les patients doivent savoir qu'en cas de survenue de ces symptômes, il convient d'interrompre la perfusion et de contacter leur médecin.

## 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: enzyme imiglucérase ( $\beta$ -glucocérébrosidase recombinante ciblée sur le macrophage), code ATC: A16AB02.

L'imiglucérase ( $\beta$ -glucocérébrosidase recombinante ciblée sur le macrophage) catalyse l'hydrolyse d'un glycolipide, le glucocérébroside, en glucose et en céramide, selon la voie normale de dégradation des lipides membranaires.

Le glucocérébroside provient essentiellement de la dégradation des cellules hématopoïétiques. La maladie de Gaucher se caractérise par un déficit fonctionnel de l'activité  $\beta$ -glucocérébrosidasique et par l'accumulation de glucocérébroside qui en résulte au sein des macrophages tissulaires qui s'engorgent et prennent le nom de cellules de Gaucher.

Les cellules de Gaucher se trouvent typiquement dans le foie, la rate et la moelle osseuse et parfois aussi dans les poumons, les reins et les intestins. Les complications hématologiques secondaires comprennent une anémie sévère et une thrombocytopénie associées à une hépato-splénomégalie progressive caractéristique. Les complications du squelette sont fréquentes et constituent souvent la caractéristique la plus invalidante et la plus incapacitante de la maladie de Gaucher. Les complications du squelette éventuelles sont l'ostéonécrose, l'ostéopénie avec fractures pathologiques secondaires, l'absence de remodelage, l'ostéosclérose et les crises douloureuses osseuses.

Aucune étude clinique contrôlée n'a été conduite sur l'efficacité de Cerezyme sur les manifestations neurologiques de la maladie. Par conséquent, aucune conclusion sur l'effet d'un traitement enzymatique de substitution sur les manifestations neurologiques de la maladie ne peut être tirée.

Le personnel médical et soignant est encouragé à enregistrer les patients souffrant de la maladie de Gaucher, y compris ceux présentant des manifestations neuronopathiques chroniques de la maladie, dans le « Registre ICGG de Gaucher ». Les données des patients sont recueillies anonymement dans ce Registre. Le « Registre ICGG de Gaucher » a pour objet d'améliorer la compréhension de la maladie de Gaucher et d'évaluer l'efficacité du traitement enzymatique de substitution, conduisant finalement à l'amélioration de l'emploi sûr et efficace de Cerezyme.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Au cours de la perfusion intraveineuse sur 1 heure de quatre doses (7,5; 15; 30 et 60 U/kg) d'imiglucérase, l'activité enzymatique a atteint l'état d'équilibre en 30 minutes. Après la perfusion, l'activité enzymatique plasmatique a diminué rapidement, avec une demi-vie de 3,6 à 10,4 minutes. La clairance plasmatique était comprise entre 9,8 et 20,3 ml/min/kg (moyenne  $\pm$  DS : 14,5  $\pm$  4,0 ml/min/kg). Le volume de distribution corrigé pour le poids s'est situé entre 0,09 et 0,15 l/kg (moyenne  $\pm$  DS : 0,12  $\pm$  0,02 l/kg). Il ne semble pas que ces paramètres soient influencés par la dose ou la durée de la perfusion, cependant, un ou deux patients seulement ont été étudiés pour chaque dose et chaque vitesse de perfusion.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

Aucun risque particulier pour l'homme n'a été identifié à partir des données précliniques concernant la tolérance, la toxicité en administration unique ou répétée et la mutagénicité.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, polysorbate 80.

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacons non ouverts:

2 ans.

#### Solution diluée:

Du point de vue de la sécurité microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur doit s'assurer, avant utilisation, que les conditions de conservation en cours d'utilisation, n'ont pas excédé une durée de 24 heures entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage**

Cerezyme est présenté en flacons de 20 ml en verre transparent. La fermeture est assurée par un bouchon en butyle siliconé, muni d'une capsule de sécurité détachable.

Un surremplissage (0,6 ml) est effectué pour chaque flacon afin de permettre le prélèvement d'un volume suffisant pour garantir la précision de la quantité administrée.

Taille des conditionnements : 1, 5 ou 25 flacons par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination**

Chaque flacon de Cerezyme est réservé à un usage unique. Après reconstitution, chaque flacon de Cerezyme contient 400 unités d'imiglucérase dans 10 ml (40 unités par ml).

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables et diluée dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% puis administrée par perfusion.

Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction de la posologie individuelle du patient et sortir les flacons du réfrigérateur.

On pourra parfois procéder à de petits ajustements pour éviter d'avoir à jeter des flacons partiellement utilisés. Il est possible de ramener la posologie à la dose contenue dans le nombre le plus proche de flacons entiers dans la mesure où cela ne modifie pratiquement pas la posologie mensuelle.

#### **Respecter les règles d'asepsie.**

#### **Reconstitution**

Reconstituer chaque flacon avec 10,2 ml d'eau pour préparations injectables; éviter d'injecter avec force l'eau pour préparations injectables et homogénéiser doucement pour éviter de faire mousser la solution. La solution reconstituée a un volume de 10,6 ml et son pH est de 6,1 environ.

Avant toute nouvelle dilution, vérifier visuellement l'absence de particules étrangères ou d'une coloration anormale de la solution reconstituée dans chaque flacon. Ne pas utiliser les flacons contenant des particules étrangères ou présentant une couleur anormale.

Après reconstitution, diluer rapidement les flacons et ne pas les conserver en vue d'une utilisation ultérieure.

### **Dilution**

La solution reconstituée contient 40 unités d'implucérase par ml. Le volume reconstitué permet le retrait précis de 10,0 ml (équivalent à 400 unités) de chaque flacon. Prélever 10 ml de solution reconstituée dans chaque flacon et mélanger les aliquotes provenant des différents flacons. Diluer ce mélange avec une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% de façon à obtenir un volume final de 100 à 200 ml. Homogénéiser délicatement.

Il est recommandé d'administrer la solution diluée dans les 3 heures qui suivent. Le produit dilué dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% et conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière, reste stable pendant 24 heures mais la sécurité microbiologique est conditionnée par le respect des règles d'asepsie au cours de la reconstitution et de la dilution du produit.

Cerezyme ne contient pas de conservateur. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

## **9. DATE DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

11 décembre 2002.

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE  
BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE  
FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES  
LOTS**
  
- B. CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE  
MARCHÉ**

**A. FABRICANT DES PRINCIPES ACTIFS D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET  
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION  
RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant des principes actifs d'origine biologique

Genzyme Corporation  
500 Soldiers Field Road  
Allston, MA 02134  
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION  
IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, 4.2).

• **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de cette autorisation de mise sur le marché devra informer la Commission européenne des projets de commercialisation concernant le médicament autorisé par le biais de cette décision.

Rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité: le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité pendant deux ans.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

**Cerezyme 200 U** Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
imiglucérase

**2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque flacon de poudre contient 200 unités d'imiglucérase.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: mannitol, citrate de sodium, acide citrique monohydraté et polysorbate 80.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION, SI NÉCESSAIRE**

Pour perfusion intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {mois/année}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Usage unique. Toute solution reconstituée mais non utilisée doit être éliminée.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:  
Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden-NL

**12. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**

EU/1/97/053/001

### **13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot {numéro}

### **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

### **15. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**

Administrer de préférence dans les 3 heures suivant la reconstitution et la dilution en vue de la perfusion.

Lire la notice d'utilisation avant l'emploi.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

**Cerezyme 200 U** Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
imiglucérase

**2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque flacon de poudre contient 200 unités d'imiglucérase.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: mannitol, citrate de sodium, acide citrique monohydraté et polysorbate 80.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

25 flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION, SI NÉCESSAIRE**

Pour perfusion intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {mois/année}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Usage unique. Toute solution reconstituée mais non utilisée doit être éliminée.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:  
Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden-NL

**12. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**

EU/1/97/053/002

**13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**

Administrer de préférence dans les 3 heures suivant la reconstitution et la dilution en vue de la perfusion.

Lire la notice d'utilisation avant l'emploi.

**MENTIONS DEVANT FIGURER À TITRE MINIMAL SUR LES PETITS  
CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET, SI NÉCESSAIRE, VOIE(S)  
D'ADMINISTRATION**

**Cerezyme 200 U** Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
amylase

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Pour perfusion intraveineuse.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {mois/année}

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

Genzyme Europe B.V.-NL

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

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

**Cerezyme 400 U** Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
imiglucérase

**2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque flacon de poudre contient 400 unités d'imiglucérase.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: mannitol, citrate de sodium, acide citrique monohydraté et polysorbate 80.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION, SI NÉCESSAIRE**

Pour perfusion intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {mois/année}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Usage unique. Toute solution reconstituée mais non utilisée doit être éliminée.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:  
Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden-NL

**12. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**

EU/1/97/053/003

### **13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot {numéro}

### **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

### **15. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**

Administrer de préférence dans les 3 heures suivant la reconstitution et la dilution en vue de la perfusion.

Lire la notice d'utilisation avant l'emploi.



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

**Cerezyme 400 U** Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
imiglucérase

**2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque flacon de poudre contient 400 unités d'imiglucérase.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: mannitol, citrate de sodium, acide citrique monohydraté et polysorbate 80.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

5 flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION, SI NÉCESSAIRE**

Pour perfusion intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {mois/année}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Usage unique. Toute solution reconstituée mais non utilisée doit être éliminée.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:  
Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden-NL

**12. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**

EU/1/97/053/004

**13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**

Administrer de préférence dans les 3 heures suivant la reconstitution et la dilution en vue de la perfusion.

Lire la notice d'utilisation avant l'emploi.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

**Cerezyme 400 U** Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
imiglucérase

**2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES**

Chaque flacon de poudre contient 400 unités d'imiglucérase.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients: mannitol, citrate de sodium, acide citrique monohydraté et polysorbate 80.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

25 flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION, SI NÉCESSAIRE**

Pour perfusion intraveineuse.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {mois/année}

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Usage unique. Toute solution reconstituée mais non utilisée doit être éliminée.

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:  
Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411 DD Naarden-NL

**12. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS**

EU/1/97/053/005

**13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot {numéro}

#### **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

#### **15. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**

Administrer de préférence dans les 3 heures suivant la reconstitution et la dilution en vue de la perfusion.

Lire la notice d'utilisation avant l'emploi.

**MENTIONS DEVANT FIGURER À TITRE MINIMAL SUR LES PETITS  
CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET, SI NÉCESSAIRE, VOIE(S)  
D'ADMINISTRATION**

**Cerezyme 400 U** Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
amylase

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Pour perfusion intraveineuse.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {mois/année}

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

Genzyme Europe B.V.-NL

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

**B. NOTICE**

## NOTICE

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez une doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donner jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

**Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Cerezyme et dans quel cas est-il utilisé?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cerezyme?
3. Comment utiliser Cerezyme?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Cerezyme?
6. Informations supplémentaires

Cerezyme 200 U Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Imiglucérase

- La substance active est l'imiglucérase.
- Les autres composants sont le mannitol, le citrate de sodium, l'acide citrique monohydraté et le polysorbate 80.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

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

**1. QU'EST-CE QUE CEREZYME ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ?**

Cerezyme est fourni sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion et chaque flacon contient 200 unités d'imiglucérase. La solution reconstituée doit être diluée ultérieurement.

Présentations : 1 ou 25 flacons par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

L'imiglucérase est une forme modifiée d'un enzyme humain, la  $\beta$ -glucocérébrosidase, obtenue par la technologie de l'ADN recombinant. L'imiglucérase est utilisée comme traitement de substitution enzymatique lorsque l'activité enzymatique est inférieure à la normale, comme dans la maladie de Gaucher.

Cerezyme est utilisé pour les patients chez qui a été porté le diagnostic de maladie de Gaucher de type 1 ou type 3 et qui présentent des systémiques cliniquement significatives de la maladie se traduisant par un ou plusieurs des signes ou symptômes suivants: anémie (diminution du nombre des globules rouges), tendance hémorragique liée à une diminution du nombre de plaquettes, augmentation de volume de la rate ou du foie, troubles osseux.

Le traitement doit être suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de la maladie de Gaucher.

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CEREZYME?**

**Ne pas utiliser Cerezyme:**

- si vous êtes hypersensible (allergique) à l' imiglucérase ou à l'un des excipients contenus dans Cerezyme.

### **Prendre des précautions particulières avec Cerezyme:**

- **Hypersensibilité (allergie)**

Certains patients peuvent développer des anticorps de type IgG dirigés contre l'imiglucérase. Dans cette éventualité, ces patients ont un risque plus élevé de survenue d'une réaction d'hypersensibilité (allergie) au produit. Les patients présentant des réactions inhabituelles doivent en avvertir leur médecin (voir également « 4. Quels sont les effets indésirables éventuels»). Il a été constaté dans de rares cas des réactions graves de type allergique.

La prudence s'impose lors du traitement des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité. Dans la plupart des cas, le traitement a pu être repris sans problème après avoir diminué la vitesse de perfusion et après un traitement préalable par des antihistaminiques et/ou des corticoïdes.

- **Hypertension artérielle pulmonaire**

L'hypertension artérielle pulmonaire se traduit par une pression élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons. La cause est parfois connue (problèmes cardiaques, pulmonaires ou hépatiques), mais demeure inconnue dans certains cas. Les patients atteints de la maladie de Gaucher sont susceptibles de présenter une pression élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons, indifféremment du fait qu'ils soient traités ou non avec Cerezyme. A ce jour, aucun rapport avec Cerezyme n'a pu être établi. Quoiqu'il en soit, si vous souffrez de problèmes respiratoires, informez-en votre médecin traitant.

L'efficacité de Cerezyme sur les symptômes neurologiques des patients atteints d'une maladie de Gaucher neuronopathique chronique n'a pas été établie et aucune posologie particulière ne peut être recommandée pour ces manifestations.

### **Grossesse**

L'administration de Cerezyme au cours de la grossesse n'est pas recommandée. Les femmes devront demander l'avis de leur médecin traitant pour décider de la poursuite du traitement.

### **Allaitement**

L'administration de Cerezyme au cours de l'allaitement n'est pas recommandée. Les femmes devront demander l'avis de leur médecin traitant pour décider de la poursuite du traitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines:**

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

### **Utilisation d'autres médicaments:**

Il n'existe pas d'interaction connue avec d'autres médicaments.

Ne pas mélanger Cerezyme avec d'autres médicaments dans le même flacon de perfusion.

Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

## **3. COMMENT UTILISER CEREZYME**

### **Mode d'emploi - modes de reconstitution, de dilution et d'administration**

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée et diluée avant administration et est destinée à un usage intraveineux (Voir 6. "Informations réservées aux professionnels de la santé").

- **Posologie**



La posologie doit être adaptée à chaque patient. Votre médecin prendra en compte le degré de gravité de la maladie et la commodité d'administration en vue de déterminer la posologie et les modalités d'administration.

Une dose initiale de 60 U/kg de poids corporel toutes les 2 semaines a permis d'obtenir une amélioration des paramètres hématologiques et du volume du foie et de la rate en 6 mois de traitement et la poursuite du traitement a entraîné un arrêt de l'évolution ou une amélioration des troubles osseux. L'administration de doses de l'ordre de 2,5 U/kg de poids corporel à raison de trois fois par semaine, ou de 15 U/kg de poids corporel toutes les 2 semaines a permis d'améliorer les paramètres hématologiques et de réduire le volume du foie et de la rate, mais n'a pas modifié les paramètres osseux.

La fréquence de perfusion habituelle et la plus pratique est une fois toutes les 2 semaines. Cerezyme sera administré par perfusion intraveineuse en 1 à 2 heures. Une solution alternative consiste à administrer la dose retenue de Cerezyme à une vitesse de perfusion qui ne doit pas dépasser 1 U/kg de poids corporel/minute.

Votre médecin contrôlera régulièrement votre réponse au traitement et ne modifiera la posologie (dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution) qu'après avoir réalisé un bilan complet de votre réponse au regard de toutes les manifestations cliniques de la maladie.

Dès qu'une réponse nette et stable a été obtenue en ce qui concerne les manifestations cliniques concernées, le médecin peut modifier la posologie en vue d'un traitement d'entretien efficace, tout en continuant de surveiller étroitement les paramètres de réponse thérapeutique et votre état général. Les visites de suivi ont habituellement lieu tous les 6 à 12 mois.

Vous pouvez demander à votre médecin d'enregistrer vos données anonymes de patient dans le « Registre ICGG de Gaucher ». Ce Registre a pour objet d'améliorer la compréhension de la maladie de Gaucher et d'évaluer l'efficacité du traitement enzymatique de substitution conduisant finalement à l'amélioration de l'emploi sûr et efficace de Cerezyme.

Si vous avez l'impression que l'effet de Cerezyme est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**Si vous avez utilisé plus de Cerezyme que vous n'auriez dû:**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

**Si vous oubliez de prendre Cerezyme:**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS?**

Comme tous les médicaments, Cerezyme est susceptible d'avoir des effets secondaires.

Des effets indésirables mineurs, liés au mode d'administration, peuvent survenir comme au cours de toute perfusion intraveineuse, à savoir une gêne locale, des démangeaisons, une sensation de brûlure, un oedème ou un abcès au point d'injection.

Des symptômes suggérant une allergie ont été observés chez un petit nombre de patients. Ces signes, apparus pendant la perfusion ou peu de temps après celle-ci, comprenaient des démangeaisons, une rougeur du visage, une urticaire/un angio-oedème, une gêne dans la poitrine, accélération du rythme cardiaque, bleuissement de la peau et un essoufflement. Quelques rares cas de baisse de la pression artérielle liée à une allergie ont également été rapportés. En cas d'apparition de ces symptômes, le patient doit arrêter la perfusion et consulter son médecin.

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez un petit nombre de patients: nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, éruption, fatigue, maux de tête, fièvre, frissons et vertiges.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER CERZYME?

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

### Flacons non ouverts:

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

Ne pas utiliser Cerzyme après la date de péremption figurant sur l'étiquette en regard des lettres "EXP".

### Solution diluée:

Du point de vue de la sécurité microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur doit s'assurer, avant utilisation, que les conditions de conservation en cours d'utilisation, n'ont pas excédé une durée de 24 heures entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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

<b>België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg</b> Genzyme Belgium nv/sa (Belgique/Belgien), Tél/Tel: +32 2 714 17 11	<b>Magyarország</b> Genzyme CEE GmbH Képviselet, Tel: +36 1 309 6689
<b>Česká Republika/Slovenská Republika</b> Genzyme CEE GmbH organizační složka (Česká Republika), Tel: +420 2 667 282 08	<b>Nederland</b> Genzyme Europe BV, Tel: +31 35 6991200
<b>Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland</b> Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk), Tlf/Puh./Simi: +45 32712600	<b>Österreich</b> Genzyme Austria GmbH, Tel: +43 1 774 65 38
<b>Deutschland</b> Genzyme GmbH, Tel: +49 610236740	<b>Polska/Eesti/Latvija/Lietuva</b> Genzyme Polska Sp. z o. o. (Poola/Polija/Lenkija), Tel: +48 22 516 24 30
<b>Ελλάδα/Κύπρος</b> Jasonpharm AE (Ελλάδα), Τηλ: +30 210 7522600	<b>Portugal</b> Genzyme Portugal, Tel: +351 21 422 0100
<b>España</b> Genzyme, S.L., Tel: +34 91 6591670	<b>Slovenija</b> Genzyme CEE GmbH Predstavništvo za Hrvatsku (Hrvaška), Tel: +385 91 5077 928
<b>France</b> Genzyme S.A.S, Tél: +33 1 825800211	<b>United Kingdom/Ireland</b> Genzyme Therapeutics (United Kingdom), Tel: +44 1865 405200
<b>Italia/Malta</b> Genzyme Srl (Italia/Italja), Tel: +39 059 349811	

## La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le

<-----  
--

Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de la santé :

Chaque flacon de Cerezyme est réservé à un usage unique. Après reconstitution, chaque flacon de Cerezyme contient 200 unités d'imiglucérase dans 5 ml (40 unités par ml).

Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction de la posologie individuelle du patient et sortir les flacons du réfrigérateur.

### **Respecter les règles d'asepsie.**

#### **Reconstitution**

Reconstituer chaque flacon avec 5,1 ml d'eau pour préparations injectables; éviter d'injecter avec force l'eau pour préparations injectable et homogénéiser doucement pour éviter de faire mousser la solution. La solution reconstituée a un volume de 5,3 ml et son pH est de 6,1 environ.

Avant toute nouvelle dilution, vérifier visuellement l'absence de particules étrangères ou d'une coloration anormale de la solution reconstituée dans chaque flacon. Ne pas utiliser les flacons contenant des particules étrangères ou présentant une couleur anormale.

Après reconstitution, diluer rapidement les flacons et ne pas les conserver en vue d'une utilisation ultérieure.

#### **Dilution**

La solution reconstituée contient 40 unités d'imiglucérase par ml. Le volume reconstitué permet le retrait précis de 5,0 ml (équivalent à 200 unités) de chaque flacon. Prélever 5 ml de solution reconstituée dans chaque flacon et mélanger les aliquotes provenant des différents flacons. Diluer ce mélange avec une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% de façon à obtenir un volume final de 100 à 200 ml. Homogénéiser délicatement.

Il est recommandé d'administrer la solution diluée dans les 3 heures qui suivent. Le produit dilué dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% et conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière, reste stable pendant 24 heures mais la sécurité microbiologique est conditionnée par le respect des règles d'asepsie au cours de la reconstitution et de la dilution du produit.

Cerezyme ne contient pas de conservateur. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## NOTICE

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez une doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donner jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

**Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Cerezyme et dans quel cas est-il utilisé?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cerezyme?
3. Comment utiliser Cerezyme?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Cerezyme?
6. Informations supplémentaires

Cerezyme 400 U Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Imiglucérase

- La substance active est l'imiglucérase.
- Les autres composants sont le mannitol, le citrate de sodium, l'acide citrique monohydraté et le polysorbate 80.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

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

## 2. QU'EST-CE QUE CEREZYME ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ?

Cerezyme est fourni sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion et chaque flacon contient 400 unités d'imiglucérase. La solution reconstituée doit être diluée ultérieurement.

Présentations : 1, 5 ou 25 flacons par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

L'imiglucérase est une forme modifiée d'un enzyme humain, la  $\beta$ -glucocérébrosidase, obtenue par la technologie de l'ADN recombinant. L'imiglucérase est utilisée comme traitement de substitution enzymatique lorsque l'activité enzymatique est inférieure à la normale, comme dans la maladie de Gaucher.

Cerezyme est utilisé pour les patients chez qui a été porté le diagnostic de maladie de Gaucher de type 1 ou type 3 et qui présentent des systémiques cliniquement significatives de la maladie se traduisant par un ou plusieurs des signes ou symptômes suivants: anémie (diminution du nombre des globules rouges), tendance hémorragique liée à une diminution du nombre de plaquettes, augmentation de volume de la rate ou du foie, troubles osseux.

Le traitement doit être suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de la maladie de Gaucher.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CEREZYME?

**Ne pas utiliser Cerezyme:**

- si vous êtes hypersensible (allergique) à l' imiglucérase ou à l'un des excipients contenus dans Cerezyme.

### **Prendre des précautions particulières avec Cerezyme:**

- **Hypersensibilité (allergie)**

Certains patients peuvent développer des anticorps de type IgG dirigés contre l'imiglucérase. Dans cette éventualité, ces patients ont un risque plus élevé de survenue d'une réaction d'hypersensibilité (allergie) au produit. Les patients présentant des réactions inhabituelles doivent en avvertir leur médecin (voir également « 4. Quels sont les effets indésirables éventuels»). Il a été constaté dans de rares cas des réactions graves de type allergique.

La prudence s'impose lors du traitement des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité. Dans la plupart des cas, le traitement a pu être repris sans problème après avoir diminué la vitesse de perfusion et après un traitement préalable par des antihistaminiques et/ou des corticoïdes.

- **Hypertension artérielle pulmonaire**

L'hypertension artérielle pulmonaire se traduit par une pression élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons. La cause est parfois connue (problèmes cardiaques, pulmonaires ou hépatiques), mais demeure inconnue dans certains cas. Les patients atteints de la maladie de Gaucher sont susceptibles de présenter une pression élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons, indifféremment du fait qu'ils soient traités ou non avec Cerezyme. A ce jour, aucun rapport avec Cerezyme n'a pu être établi. Quoiqu'il en soit, si vous souffrez de problèmes respiratoires, informez-en votre médecin traitant.

L'efficacité de Cerezyme sur les symptômes neurologiques des patients atteints d'une maladie de Gaucher neuronopathique chronique n'a pas été établie et aucune posologie particulière ne peut être recommandée pour ces manifestations.

### **Grossesse**

L'administration de Cerezyme au cours de la grossesse n'est pas recommandée. Les femmes devront demander l'avis de leur médecin traitant pour décider de la poursuite du traitement.

### **Allaitement**

L'administration de Cerezyme au cours de l'allaitement n'est pas recommandée. Les femmes devront demander l'avis de leur médecin traitant pour décider de la poursuite du traitement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines:**

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

### **Utilisation d'autres médicaments:**

Il n'existe pas d'interaction connue avec d'autres médicaments.

Ne pas mélanger Cerezyme avec d'autres médicaments dans le même flacon de perfusion.

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

## **3. COMMENT UTILISER CEREZYME**

### **Mode d'emploi - modes de reconstitution, de dilution et d'administration**

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée et diluée avant administration et est destinée à un usage intraveineux (Voir 6. "Informations réservées aux professionnels de la santé").

- **Posologie**

La posologie doit être adaptée à chaque patient. Votre médecin prendra en compte le degré de gravité de la maladie et la commodité d'administration en vue de déterminer la posologie et les modalités d'administration.

Une dose initiale de 60 U/kg de poids corporel toutes les 2 semaines a permis d'obtenir une amélioration des paramètres hématologiques et du volume du foie et de la rate en 6 mois de traitement et la poursuite du traitement a entraîné un arrêt de l'évolution ou une amélioration des troubles osseux. L'administration de doses de l'ordre de 2,5 U/kg de poids corporel à raison de trois fois par semaine, ou de 15 U/kg de poids corporel toutes les 2 semaines a permis d'améliorer les paramètres hématologiques et de réduire le volume du foie et de la rate, mais n'a pas modifié les paramètres osseux.

La fréquence de perfusion habituelle et la plus pratique est une fois toutes les 2 semaines. Cerezyme sera administré par perfusion intraveineuse en 1 à 2 heures. Une solution alternative consiste à administrer la dose retenue de Cerezyme à une vitesse de perfusion qui ne doit pas dépasser 1 U/kg de poids corporel/minute.

Votre médecin contrôlera régulièrement votre réponse au traitement et ne modifiera la posologie (dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution) qu'après avoir réalisé un bilan complet de votre réponse au regard de toutes les manifestations cliniques de la maladie.

Dès qu'une réponse nette et stable a été obtenue en ce qui concerne les manifestations cliniques concernées, le médecin peut modifier la posologie en vue d'un traitement d'entretien efficace, tout en continuant de surveiller étroitement les paramètres de réponse thérapeutique et votre état général. Les visites de suivi ont habituellement lieu tous les 6 à 12 mois.

Vous pouvez demander à votre médecin d'enregistrer vos données anonymes de patient dans le « Registre ICGG de Gaucher ». Ce Registre a pour objet d'améliorer la compréhension de la maladie de Gaucher et d'évaluer l'efficacité du traitement enzymatique de substitution conduisant finalement à l'amélioration de l'emploi sûr et efficace de Cerezyme.

Si vous avez l'impression que l'effet de Cerezyme est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**Si vous avez utilisé plus de Cerezyme que vous n'auriez dû:**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

**Si vous oubliez de prendre Cerezyme:**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS?**

Comme tous les médicaments, Cerezyme est susceptible d'avoir des effets secondaires.

Des effets indésirables mineurs, liés au mode d'administration, peuvent survenir comme au cours de toute perfusion intraveineuse, à savoir une gêne locale, des démangeaisons, une sensation de brûlure, un oedème ou un abcès au point d'injection.

Des symptômes suggérant une allergie ont été observés chez un petit nombre de patients. Ces signes, apparus pendant la perfusion ou peu de temps après celle-ci, comprenaient des démangeaisons, une rougeur du visage, une urticaire/un angio-oedème, une gêne dans la poitrine, accélération du rythme cardiaque, bleuissement de la peau et un essoufflement. Quelques rares cas de baisse de la pression artérielle liée à une allergie ont également été rapportés. En cas d'apparition de ces symptômes, le patient doit arrêter la perfusion et consulter son médecin.

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez un petit nombre de patients: nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, éruption, fatigue, maux de tête, fièvre, frissons et vertiges.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

## 6. COMMENT CONSERVER CERZYME?

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

### Flacons non ouverts:

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

Ne pas utiliser Cerezyme après la date de péremption figurant sur l'étiquette en regard des lettres "EXP".

### Solution diluée:

Du point de vue de la sécurité microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur doit s'assurer, avant utilisation, que les conditions de conservation en cours d'utilisation, n'ont pas excédé une durée de 24 heures entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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

<b>België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg</b> Genzyme Belgium nv/sa (Belgique/Belgien), Tél/Tel: +32 2 714 17 11	<b>Magyarország</b> Genzyme CEE GmbH Képviselet, Tel: +36 1 309 6689
<b>Česká Republika/Slovenská Republika</b> Genzyme CEE GmbH organizační složka (Česká Republika), Tel: +420 2 667 282 08	<b>Nederland</b> Genzyme Europe BV, Tel: +31 35 6991200
<b>Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland</b> Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk), Tlf/Puh./Simi: +45 32712600	<b>Österreich</b> Genzyme Austria GmbH, Tel: +43 1 774 65 38
<b>Deutschland</b> Genzyme GmbH, Tel: +49 610236740	<b>Polska/Eesti/Latvija/Lietuva</b> Genzyme Polska Sp. z o. o. (Poola/Polija/Lenkija), Tel: +48 22 516 24 30
<b>Ελλάδα/Κύπρος</b> Jasonpharm AE (Ελλάδα), Τηλ: +30 210 7522600	<b>Portugal</b> Genzyme Portugal, Tel: +351 21 422 0100
<b>España</b> Genzyme, S.L., Tel: +34 91 6591670	<b>Slovenija</b> Genzyme CEE GmbH Predstavništvo za Hrvatsku (Hrvaška), Tel: +385 91 5077 928
<b>France</b> Genzyme S.A.S, Tél: +33 1 825800211	<b>United Kingdom/Ireland</b> Genzyme Therapeutics (United Kingdom), Tel: +44 1865 405200
<b>Italia/Malta</b> Genzyme Srl (Italia/Italja), Tel: +39 059 349811	

## La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le

<-----  
--

Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de la santé :

Chaque flacon de Cerezyme est réservé à un usage unique. Après reconstitution, chaque flacon de Cerezyme contient 400 unités d'imiglucérase dans 10 ml (40 unités par ml).

Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction de la posologie individuelle du patient et sortir les flacons du réfrigérateur.

### **Respecter les règles d'asepsie.**

#### **Reconstitution**

Reconstituer chaque flacon avec 10,2 ml d'eau pour préparations injectables; éviter d'injecter avec force l'eau pour préparations injectable et homogénéiser doucement pour éviter de faire mousser la solution. La solution reconstituée a un volume de 10,6 ml et son pH est de 6,1 environ.

Avant toute nouvelle dilution, vérifier visuellement l'absence de particules étrangères ou d'une coloration anormale de la solution reconstituée dans chaque flacon. Ne pas utiliser les flacons contenant des particules étrangères ou présentant une couleur anormale.

Après reconstitution, diluer rapidement les flacons et ne pas les conserver en vue d'une utilisation ultérieure.

#### **Dilution**

La solution reconstituée contient 40 unités d'imiglucérase par ml. Le volume reconstitué permet le retrait précis de 10,0 ml (équivalent à 400 unités) de chaque flacon. Prélever 10 ml de solution reconstituée dans chaque flacon et mélanger les aliquotes provenant des différents flacons. Diluer ce mélange avec une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% de façon à obtenir un volume final de 100 à 200 ml. Homogénéiser délicatement.

Il est recommandé d'administrer la solution diluée dans les 3 heures qui suivent. Le produit dilué dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% et conservé à une température comprise entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière, reste stable pendant 24 heures mais la sécurité microbiologique est conditionnée par le respect des règles d'asepsie au cours de la reconstitution et de la dilution du produit.

Cerezyme ne contient pas de conservateur. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.