

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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)).

Pour les excipients, cf 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

4. DONNÉES 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 (cf. 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'une autre maladie métabolique héréditaire. L'administration d'Aldurazyme doit être effectuée dans un cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales.

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. Pour des informations sur le prétraitement, cf. rubrique 4.4 et pour plus d'instructions, cf. rubrique 6.6.

La tolérance et l'efficacité d'Aldurazyme n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 5 ans et les patients de plus de 65 ans. Aucun schéma posologique ne peut être recommandé chez ces patients.

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.

4.3 Contre-indications

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

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

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 (cf. 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 réactions associées à la perfusion 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.

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 prudence lors de toute administration de laronidase (cf. rubriques 4.3 et 4.8).

Lors de l'étude clinique de Phase 3, il a généralement été possible de traiter 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.

Pour l'administration initiale d'Aldurazyme ou pour toute reprise de l'administration après interruption du traitement, il est recommandé qu'un prétraitement (antihistaminiques et/ou antipyrétiques) soit administré aux patients environ 60 minutes avant le début de la perfusion, afin de minimiser la survenue possible de RAP. L'administration d'un prétraitement doit être envisagée pour les perfusions suivantes d'Aldurazyme si la situation clinique le permet.

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, le prétraitement doit être envisagé (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.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

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

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Aldurazyme chez la femme enceinte. Les études animales n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement postnatal (cf. rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique est inconnu.

Aldurazyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. 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.

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

Les effets indésirables rapportés avec Aldurazyme pendant l'étude de Phase 3 chez 45 patients, sur une période de traitement allant jusqu'à 12 mois, sont classés dans le tableau ci-dessous en fonction des différentes parties de l'organisme affectées. Ces effets indésirables sont classés selon le pourcentage de patients présentant chacun de ces effets, le nombre absolu de patients apparaissant entre parenthèses. Les effets indésirables ont presque tous été de sévérité légère à modérée.

Troubles musculosquelettiques	Arthropathie	11% (5 pts)
	Arthralgie	9% (4 pts)
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale	7% (3 pts)
Troubles généraux	Douleur dorsale	7% (3 pts)
Troubles du système nerveux	Céphalées	7% (3 pts)
Troubles cutanés et tégumentaires	Rash	9% (4 pts)
Troubles vasculaires	Bouffées vasomotrices	13% (6 pts)

Environ 32% de ces patients ont présenté des réactions associées à la perfusion. Le nombre de ces réactions a diminué au cours du temps. La majorité de ces RAP ont été d'intensité légère, les réactions les plus fréquentes ont été des bouffées vasomotrices et des céphalées. 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.

Trois patients ont présenté un oedème de Quincke lors de l'étude de Phase 1/2.

L'expérience après commercialisation relative aux réactions associées à la perfusion a révélé la survenue régulière de pyrexie, frissons et vomissements, la plupart du temps d'intensité moyenne à modérée. En outre, quelques patients ayant des antécédents de MPSI sévère avec des atteintes pulmonaires et des voies aériennes supérieures ont présenté des réactions graves telles que bronchospasme, arrêt respiratoire et oedème facial (voir section 4.4)

Lors de l'étude clinique de Phase 3, presque tous les patients ont développé des anticorps IgG contre la laronidase, par conséquent il est probable que la majorité des patients présentent une séroconversion après traitement. Tous les patients séropositifs ont été soumis à des tests *in vitro* de recherche d'effets neutralisants de ces IgG. Chez Trois patients, il a été observé *in vitro* une activité inhibitrice neutralisante marginale qui n'a pas semblé avoir d'impact sur l'efficacité clinique. Deux des patients

ayant initialement développé des anticorps IgG contre la laronidase ne présentaient plus de taux d'anticorps IgG détectables après une période de 12 mois de traitement par Aldurazyme. La présence d'anticorps ne semble pas être liée à l'incidence des RAP. Néanmoins, en raison de la rareté de la maladie et d'une expérience limitée jusqu'à aujourd'hui, l'influence de la formation d'anticorps sur la tolérance et l'efficacité n'est actuellement pas entièrement établie. L'apparition d'anticorps IgE n'a pas été entièrement explorée.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits à visée digestive et métabolique - enzymes.
Code ATC : A16AB05.

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.

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.

Les deux études cliniques réalisées avec Aldurazyme ont porté principalement sur l'évaluation des manifestations systémiques de la MPS I, telles que l'hépatomégalie, les raideurs articulaires, les troubles ventilatoires restrictifs, l'obstruction des voies aériennes supérieures et les lésions oculaires. A ce jour, il n'existe aucune donnée clinique montrant un bénéfice en terme de 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 CVF à moins de 80% de celle prévue pour la taille 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 capacité vitale forcée (CVF) prédite par rapport à la valeur théorique et la distance absolue parcourue pendant le test de marche de six minutes. 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.

Après 26 semaines de traitement, il a été constaté chez les patients traités par Aldurazyme une amélioration moyenne de la fonction pulmonaire de 5,6 %, qui représente la différence entre la CVF prédite par rapport à la valeur théorique du groupe traité et du groupe placebo. Pour la capacité de

marche mesurée par un test de marche de 6 minutes, une amélioration moyenne de 38,1 m a été constatée par rapport au groupe placebo.

Après 50 semaines de traitement dans le cadre de la prolongation de l'étude en ouvert, l'amélioration de la CVF a été maintenue. La capacité de marche s'est aussi améliorée, une différence moyenne de 42,9 m a été observée par rapport à la valeur initiale dans le test de marche de 6 minutes (TM6M).

	Phase 3, 26 semaines de traitement par rapport au placebo				Prolongation de Phase 3, 50 semaines de traitement total par rapport à la visite initiale			
			Valeur p	Intervalle de confiance (95%)			Valeur p	Intervalle de confiance (95%)
CVF (%)*	moyenne	5,6	-		moyenne	5,9	0,003	2,52 - 9,28
	médiane	3,0	0,009	0,9 - 8,6	médiane	3,4		
TM6M (mètres)	moyenne	38,1	-		moyenne	42,9	0,005	16,27 - 69,53
	médiane	38,5	0,066	-2,0 - 79,0	médiane	48,0		

* pourcentage de la variation par rapport à la valeur théorique prédite.

Une normalisation du volume du foie est observée chez 80% des patients qui présentaient un volume anormal du foie lors de la visite initiale. L'excrétion urinaire des GAGs a montré un déclin rapide (au cours des 4 premières semaines) qui s'est maintenu pendant le reste de l'étude. Après 50 semaines, une réduction moyenne de 64,8% de l'excrétion urinaire des GAGs a été observée.

Aucune amélioration significative n'a été constatée au cours de l'étude avec les critères utilisés pour mesurer la qualité de vie. Ces critères n'étaient pas spécifiquement adaptés aux patients atteints de MPS I.

L'indice d'apnée/hypopnée et l'amplitude des mouvements n'ont pas montré d'amélioration statistiquement significative dans la population en intention de traiter. Cependant, l'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence un effet sur ces variables secondaires et de plus de nombreux patients présentaient des valeurs normales lors de la visite initiale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie intraveineuse de laronidase par une 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 Moyenne ± écart-type	Perfusion 12 Moyenne ± écart-type	Perfusion 26 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

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.

La laronidase est une protéine pour laquelle est attendu un métabolisme de dégradation 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 (cf. rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme, sur la base d'études pharmacologiques de tolérance, d'études de toxicité à dose unique et à doses répétées et de toxicité liée à la reproduction. Aucun potentiel carcinogène et génotoxique n'est attendu.

6. DONNÉES 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 le paragraphe 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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

ml de solution à diluer en 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 Instructions pour l'utilisation et la 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 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.
- Avant toute dilution, inspecter visuellement chaque flacon afin de détecter toute particule ou décoloration. 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 décoloration.

- 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 aux volumes obtenus d'Aldurazyme 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.

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

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/253/001-003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10 Juin 2003

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE
BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE
FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES
LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**
- C. OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES À REMPLIR PAR LE
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ**

A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant du principe actif 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 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.

C. OBLIGATIONS SPÉCIFIQUES À REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme le programme d'études selon le calendrier indiqué, les résultats obtenus serviront de base pour la réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque.

Aspects cliniques:

1. Les données de l'étude en cours ALID-014-02 (étude en ouvert chez des patients de moins de 5 ans atteints de MPS I) seront fournies. Un rapport d'avancement sera fourni dans le cadre de la prochaine Réévaluation Annuelle. Le rapport final sera soumis à l'achèvement de l'étude. Une évaluation clinique par un expert de l'état neurologique des enfants, incluant toute corrélation avec l'immunogénicité, devra être fournie conjointement au rapport final.
2. L'état d'avancement de l'étude ALID-017-03 (schémas posologiques alternatifs) sera fourni d'ici fin décembre 2004 dans le cadre du PSUR 3. Des rapports d'avancement ultérieurs devront être soumis au moment des Réévaluations Annuelles. Le titulaire de l'AMM s'engage à rechercher une Assistance Protocole (d'ici le 2^{ème} trimestre 2006) afin d'organiser une étude d'entretien.
3. S'agissant du registre MPS I déjà en place, le titulaire de l'AMM s'engage à amender le protocole afin de modifier le critère d'inclusion conformément au RCP actuellement approuvé. Ce registre permettra le recueil de données relatives à l'efficacité et à la tolérance à long terme chez des patients traités par Aldurazyme, ainsi que de données relatives à l'évolution naturelle de la maladie chez des patients non traités. Des mises à jour annuelles devront être fournies au moment de la Réévaluation Annuelle. La Section 4.8 du RCP sera mise à jour conformément à ces données de tolérance à long terme. Les patients traités par Aldurazyme seront surveillés ; toutes les réactions à la perfusion

rapportées et tous les cas de réactions immunologiques éventuelles, ainsi que les données relatives à l'apparition d'anticorps spécifiquement rapportées, seront inclus dans les PSUR. S'agissant de la prolongation de l'étude ALID-006-01 pour un total de quatre ans, des mises à jour sur les données relatives à l'efficacité et à la tolérance à long terme, ainsi que sur le statut immunologique, devront être fournies dans le cadre des Réévaluations Annuelles. Le titulaire de l'AMM s'engage à effectuer un suivi étroit des patients pour lesquels le bénéfice du traitement est en cours de disparition, incluant un contrôle du statut immunologique/d'immunogénicité.

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

EMBALLAGE EXTÉRIEUR / 1 FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire attentivement la notice avant utilisation

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À 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

A usage unique.
Toute solution non utilisée devra 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
NL-1411 DD Naarden
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/253/001

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

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

EMBALLAGE EXTÉRIEUR / 10 FLACONS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

10 flacons de solution à diluer pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Lire attentivement la notice avant utilisation

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À 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

A usage unique.

Toute solution non utilisée devra 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
NL-1411 DD Naarden
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/253/002

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

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

EMBALLAGE EXTÉRIEUR / 25 FLACONS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

25 flacons de solution à diluer pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Lire attentivement la notice avant utilisation

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À 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

A usage unique.

Toute solution non utilisée devra 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
NL-1411 DD Naarden
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/253/003

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMÉRO DE LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 ml

6. AUTRE

À conserver entre +2°C et +8°C

Genzyme Europe B.V. - NL

B. NOTICE

NOTICE

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

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

Dans cette notice :

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

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

Laronidase

- 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

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.

1. QU'EST-CE QU'ALDURAZYME ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Aldurazyme se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion. 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.

La laronidase est une forme de l'enzyme humaine α -L-iduronidase produite par génie génétique (technologie de l'ADN recombinant). La mucopolysaccharidose de type I (MPS I) est un trouble du stockage, dans lequel le niveau d'activité de l'enzyme α -L-iduronidase est nul ou inférieur à la normale. Par conséquent, certains substrats (glycosaminoglycanes) ne sont pas dégradés et s'accumulent dans les tissus.

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 en α -L-iduronidase), afin de traiter les manifestations non neurologiques de la maladie.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER ALDURAZYME

N'utilisez jamais Aldurazyme :

Si vous êtes hypersensible à l'un des composants contenus dans Aldurazyme ou si vous avez déjà eu une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité sévère à la laronidase.

Faites spécialement attention avec Aldurazyme :

Si vous êtes traité par Aldurazyme, vous pouvez développer des réactions associées à la perfusion. Une réaction associée à la perfusion se définit comme tout effet secondaire associé à la perfusion intervenant pendant la perfusion ou avant la fin de la journée de la perfusion (cf. rubrique 4 "Quels sont les effets indésirables éventuels ?"). Certaines de ces réactions peuvent être sévères. Si vous présentez une telle réaction suite à l'administration d'Aldurazyme, contactez immédiatement votre médecin. Il est possible que vous receviez des médicaments supplémentaires, tels que des antihistaminiques et du paracétamol, afin de prévenir les réactions de type allergique.

Comme pour tout produit protéinique administré par voie intraveineuse, des réactions sévères ou anaphylactiques, associées à la perfusion sont possibles. Ces réactions peuvent inclure des démangeaisons de la peau, une éruption cutanée étendue ou une tuméfaction du visage, des lèvres ou une respiration sifflante (bronchospasme). Si de telles réactions se produisent, l'interruption immédiate de l'administration d'Aldurazyme doit être envisagée et un traitement approprié devra être débuté par votre médecin.

Grossesse

Il n'existe aucune expérience de l'utilisation d'Aldurazyme chez la femme enceinte. Aldurazyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement

Il n'a pas été établi si Aldurazyme passe dans le lait maternel. Il est recommandé d'arrêter d'allaiter pendant le traitement par Aldurazyme. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout 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.

Utilisation d'autres médicaments :

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été menée.

Veillez indiquer à votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant de la chloroquine ou de la procaïne, en raison d'un risque potentiel d'interférence avec la captation intracellulaire de la laronidase.

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 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.

Si vous oubliez de prendre Aldurazyme :

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

Si vous prenez plus d'Aldurazyme que vous ne devriez :

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Aldurazyme est susceptible d'avoir des effets indésirables. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Aldurazyme chez 45 patients, sur une période de traitement allant jusqu'à 12 mois :

- Des bouffées vasomotrices et des troubles articulaires ont été observés chez 11% et 13% des patients respectivement (5 et 6 patients).
- douleurs dorsales, maux de tête, douleurs articulaires, éruptions cutanées étendues et douleurs abdominales ont été observés chez 7 à 9% des patients (3 à 4 patients).

Environ un tiers de ces patients ont présenté des réactions associées à la perfusion. Le nombre de ces réactions a diminué avec le temps. La majorité d'entre elles a été d'intensité légère. Les réactions les plus fréquentes ont été des bouffées vasomotrices et des maux de tête.

Un seul patient présentant une atteinte préexistante des voies aériennes a développé une réaction sévère trois heures après le début de la perfusion, après plus d'un an de traitement, réaction caractérisée par une crise d'urticaire et une obstruction des voies aériennes, nécessitant une intervention chirurgicale afin de créer une ouverture artificielle pour rétablir la respiration.

Lors de la première étude clinique, trois patients ont présenté des épisodes de tuméfaction au niveau de la bouche et des voies respiratoires.

L'expérience après commercialisation relative aux réactions associées à la perfusion a révélé la survenue régulière de fièvre, frissons et vomissements, la plupart du temps d'intensité moyenne à modérée. En outre, quelques patients ayant des antécédents de MPS I sévère avec des atteintes pulmonaires et des voies aériennes supérieures ont présenté des réactions graves telles que bronchospasme, arrêt respiratoire et gonflement du visage.

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

5. COMMENT CONSERVER ALDURAZYME

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 après la date de péremption figurant sur l'étiquette après les lettres EXP.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

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

Genzyme Belgium nv/sa (Belgique/Belgien),
Tél/Tel: + 32 2 714 17 11

Magyarország

Genzyme CEE GmbH Képviselet,
Tel: +36 1 309 6689

Česká Republika/Slovenská Republika

Genzyme CEE GmbH organizační složka
(Česká Republika),
Tel: +420 2 667 282 08

Nederland

Genzyme Europe BV,
Tel: +31 35 6991200

Danmark/Norge/Sverige/Suomi/Finland/ Ísland

Genzyme A/S, (Danmark/Tanska/Danmörk),
Tlf/Puh./Simi: + 45 32712600

Österreich

Genzyme Austria GmbH,
Tel: + 43 1 774 65 38

Deutschland

Genzyme GmbH,
Tel: +49 610236740

Polska/Eesti/Latvija/Lietuva

Genzyme GmbH Sp. z o.o.
Przedstawicielstwo w Polsce
(Poola/Polija/Lenkija),
Tel: +48 22 613 29 05

Ελλάδα/Κύπρος

Jasonpharm AE (Ελλάδα),
Τηλ: ++30 210 7522600

Portugal

Genzyme Portugal,
Tel: +351 21 422 0100

España

Genzyme, S.L.,
Tel: +34 91 6591670

Slovenija

Genzyme CEE GmbH Predstavništvo za
Hrvatsku (Hrvaška),
Tel: +385 91 5077 928

France

Genzyme S.A.S, Tél: + 33 1 825 800 211

United Kingdom/Ireland

Genzyme Therapeutics (United Kingdom),
Tel: +44 1865 405200

Italia/Malta

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 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 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.
- Avant toute dilution, inspecter visuellement chaque flacon afin de détecter toute particule ou décoloration. 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 décoloration.
- 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 aux 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.