

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vimizim 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 1 mg d'élosulfase alpha\*. Un flacon de 5 ml contient 5 mg d'élosulfase alpha.

\*L'élosulfase alpha est une forme recombinante de la N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (rhGALNS) humaine, produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

### Excipient(s) à effet notoire:

Chaque flacon de 5 ml contient 8 mg de sodium et 100 mg de sorbitol (E420).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile).  
Solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Vimizim est indiqué pour le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A, MPS IV A) chez les patients de tous âges.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de MPS IV A ou d'autres maladies métaboliques héréditaires. L'administration de Vimizim doit être effectuée par un professionnel de la santé dûment formé et disposant du matériel nécessaires à la prise en charge des urgences médicales. L'administration à domicile peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions. Les perfusions à domicile doivent être effectuées sous la surveillance d'un professionnel de santé dûment formé.

### Posologie

La dose d'élosulfase alpha recommandée est de 2 mg/kg de poids corporel, une fois par semaine. Le volume total de la perfusion doit être administré pendant environ 4 heures (voir le tableau 1).

En raison du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'élosulfase alpha, un traitement préalable par des antihistaminiques avec ou sans antipyrétiques doit être administré 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion (voir la rubrique 4.4).

### Populations particulières

#### *Patients âgés (≥ 65 ans)*

La sécurité et l'efficacité de Vimizim chez les patients de plus de 65 ans n'ont pas été établies et aucun schéma thérapeutique adapté ne peut être recommandé chez ces patients. On ne sait pas si la réponse de ces patients est différente de celle de patients plus jeunes.

#### *Population pédiatrique*

La posologie pour la population pédiatrique est identique à celle des adultes. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

### Mode d'administration

Pour perfusion intraveineuse uniquement.

Les patients pesant moins de 25 kg doivent recevoir un volume total de 100 ml. Après dilution dans 100 ml, le débit de perfusion initial doit être de 3 ml/heure. Le débit de perfusion peut ensuite être augmenté en fonction de la tolérance toutes les 15 minutes comme suit : augmenter d'abord le débit à 6 ml/heure, puis augmenter le débit par paliers de 6 ml/heure toutes les 15 minutes jusqu'à l'obtention d'un débit maximal de 36 ml/heure.

Les patients pesant 25 kg ou plus doivent recevoir un volume total de 250 ml. Après dilution dans 250 ml, le débit de perfusion initial doit être de 6 ml/heure. Le débit de perfusion peut ensuite être augmenté en fonction de la tolérance toutes les 15 minutes comme suit : augmenter d'abord le débit à 12 ml/heure, puis augmenter le débit par paliers de 12 ml/heure toutes les 15 minutes jusqu'à l'obtention d'un débit maximal de 72 ml/heure.

**Tableau 1 : Volumes et débits de perfusion recommandés\***

Poids du patient (kg)	Volume total de perfusion (ml)	Étape 1	Étape 2	Étape 3	Étape 4	Étape 5	Étape 6	Étape 7
		Débit de perfusion initial  0-15 minutes (ml/h)	15-30 minutes (ml/h)	30-45 minutes (ml/h)	45-60 minutes (ml/h)	60-75 minutes (ml/h)	75-90 minutes (ml/h)	Plus de 90 minutes (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

\* Le débit de perfusion peut être augmenté en fonction de la tolérance par le patient.

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

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité menaçant le pronostic vital (réaction anaphylactique) au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4).

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

#### Anaphylaxie et réactions allergiques sévères

Des cas d'anaphylaxie et de réactions allergiques sévères ont été rapportés lors des études cliniques. Par conséquent, une assistance médicale appropriée doit être immédiatement disponible lors de

l'administration d'élosulfase alpha. Si ces réactions se produisent, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et un traitement médical approprié doit être instauré. Les normes médicales en vigueur pour les traitements d'urgence doivent être respectées. La réintroduction du médicament chez les patients ayant présenté des réactions allergiques pendant la perfusion doit être réalisée avec précaution.

#### Réactions associées à la perfusion

Les réactions associées à la perfusion (RAP) sont les effets indésirables qui ont été les plus fréquemment observés lors des études cliniques. Les RAP peuvent inclure des réactions allergiques. Les patients doivent être traités par des antihistaminiques, avec ou sans antipyrétiques, avant la perfusion (voir la rubrique 4.2). La prise en charge des RAP est fonction de la sévérité de la réaction et comprend le ralentissement ou l'arrêt temporaire de la perfusion et/ou l'administration d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et/ou de corticostéroïdes supplémentaires. En cas de survenue de RAP sévères, la perfusion doit être immédiatement interrompue et il convient d'instaurer un traitement approprié. La réintroduction du médicament après une réaction sévère doit être réalisée avec précaution et sous une surveillance médicale étroite.

#### Compression médullaire ou cervicale

Au cours des études cliniques, la survenue d'une compression médullaire ou cervicale (CMC) a été observée à la fois chez les patients traités par Vimizim et chez ceux traités par placebo. Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et les symptômes d'une CMC (notamment des douleurs lombaires, une paralysie des membres en dessous du niveau de compression et une incontinence urinaire et fécale) et doivent recevoir les soins appropriés.

#### Régime hyposodé

Ce médicament contient 8 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS, qui est de 2 g de sodium pour un adulte ; il est administré dilué dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) (voir la rubrique 6.6).

#### Sorbitol (E420)

Ce médicament contient 100 mg de sorbitol dans chaque flacon, ce qui équivaut à 40 mg/kg. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.

Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir été diagnostiqués avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du sorbitol/fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent être mortels. Les bénéfices et les risques associés au traitement doivent être évalués avant de commencer le traitement.

L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Vimizim chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation ou le développement embryonnaire ou fœtal (voir rubrique 5.3). Cependant, la pertinence de ces études est limitée. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Vimizim pendant la grossesse, sauf nécessité absolue.

#### Allaitement

Les données disponibles sur la reproduction chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'élosulfase alpha dans le lait. On ne sait pas si l'élosulfase alpha est excrétée dans le lait maternel humain, mais une exposition systémique par le lait maternel n'est pas attendue. En raison de l'absence de données chez l'être humain, Vimizim ne doit être administré à la femme qui allaite que si l'on considère que le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque éventuel pour le nourrisson.

#### Fertilité

Aucun trouble de la fertilité n'a été observé au cours des études non cliniques (voir la rubrique 5.3) avec l'élosulfase alpha.

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

Vimizim a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges ont été rapportés en réaction associée à la perfusion, ce qui pourrait influencer sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines le jour de la perfusion.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

L'évaluation des effets indésirables s'est basée sur l'exposition de 176 patients atteints de MPS IV A, âgés de 5 à 57 ans, ayant reçu soit 2 mg/kg d'élosulfase alpha une fois par semaine (n = 58), 2 mg/kg d'élosulfase alpha, une fois toutes les deux semaines (n = 59), ou un placebo (n = 59) dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo.

La majorité des effets indésirables observés lors des études cliniques étaient des RAP, qui sont définies comme étant des réactions survenant après le début de la perfusion jusqu'à la fin du jour suivant la perfusion. Des RAP graves ont été observées lors d'études cliniques et comprenaient : anaphylaxie, hypersensibilité et vomissements. Les symptômes de RAP les plus fréquents (survenant chez  $\geq 10$  % des patients traités par Vimizim et chez  $\geq 5$  % de plus comparé au placebo) étaient : céphalées, nausées, vomissements, fièvre, frissons et douleur abdominale. L'intensité des RAP était généralement légère ou modérée, et leur fréquence, plus élevée au cours des 12 premières semaines du traitement, avait tendance à diminuer avec le temps.

#### Tableau des effets indésirables

Les données du tableau 2 ci-dessous décrivent les effets indésirables observés lors des études cliniques chez les patients traités par Vimizim.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients traités par Vimizim**

MedDRA Classe de systèmes d'organes	MedDRA Terme préférentiel	Fréquence
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie	Peu fréquent
	Hypersensibilité	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Vertiges	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, vomissements, douleur oropharyngée, douleur abdominale haute, douleurs abdominales, nausées	Très fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	Fréquent
	Frissons	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Très fréquent

#### Description de certains effets indésirables

##### Immunogénicité

Tous les patients ont développé des anticorps dirigés contre l'élosulfase alpha lors des études cliniques. Près de 80 % des patients ont développé des anticorps neutralisants pouvant inhiber la liaison de l'élosulfase alpha au récepteur cation indépendant du mannose-6-phosphate. Des améliorations soutenues des mesures d'efficacité et une réduction des taux d'excrétion urinaire du kératane sulfate (KS) au fil du temps ont été observées dans des études, malgré la présence d'anticorps anti-élosulfase alpha. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre des titres en anticorps plus élevés ou une positivité des anticorps neutralisants et des réductions de mesures d'efficacité ou la survenue d'une anaphylaxie ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Des anticorps IgE dirigés contre l'élosulfase alpha ont été décelés chez  $\leq 10$  % des patients traités et n'étaient pas systématiquement associés à une anaphylaxie ou à d'autres réactions d'hypersensibilité et/ou à l'arrêt du traitement.

##### Population pédiatrique

Chez les patients de moins de 5 ans, le profil de sécurité global de Vimizim à la dose de 2 mg/kg/semaine correspondait au profil de sécurité de Vimizim observé chez des enfants plus âgés.

##### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### **4.9 Surdosage**

Lors des études cliniques, des doses d'élosulfase alpha ont été étudiées jusqu'à 4 mg/kg par semaine et aucun signe ni symptôme spécifique n'a été identifié suite aux doses les plus élevées. Aucune différence n'a été observée au niveau du profil de sécurité. Pour la prise en charge des effets indésirables, voir les rubriques 4.4 et 4.8.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits pour le système digestif et le métabolisme, enzymes.  
Code ATC : A16AB12.

### Mécanisme d'action

Les mucopolysaccharidoses comprennent un ensemble de troubles du stockage lysosomal causés par un déficit en enzymes lysosomales spécifiques nécessaires au catabolisme des glycosaminoglycanes (GAG). La MPS IV A se caractérise par l'absence ou une réduction marquée de l'activité N-acétylgalactosamine-6-sulfatase. La réduction ou l'absence d'activité sulfatase se traduit par l'accumulation des substrats de GAG, KS et chondroïtine 6 sulfate (C6S), dans le compartiment lysosomal des cellules de tout le corps. L'accumulation provoque des troubles cellulaires, tissulaires et organiques généralisés. L'élosulfase alpha est destinée à fournir l'enzyme exogène, la N-acétylgalactosamine-6-sulfatase, qui sera prise en charge dans les lysosomes et augmentera le catabolisme du KS et de la C6S des GAG. L'absorption de l'enzyme par les cellules dans les lysosomes est médiée par des récepteurs au mannose-6-phosphate cation indépendants, ce qui aboutit au rétablissement de l'activité GALNS et la clairance du KS et de la C6S.

### Efficacité et sécurité clinique

Les études cliniques réalisées avec Vimizim ont porté sur l'évaluation de l'impact du traitement sur les manifestations systémiques de la MPS IV A dans plusieurs domaines, tels que l'endurance, la fonction respiratoire, la rapidité de la croissance et la mobilité ainsi que le taux d'excrétion urinaire du KS.

Un total de 235 patients atteints de MPS IV A a été recruté et exposé à Vimizim dans six études cliniques.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Vimizim ont été évaluées dans une étude clinique de phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, effectuée chez 176 patients atteints de MPS IV A, âgés de 5 à 57 ans. La majorité des patients étaient de petite taille, présentaient des troubles de l'endurance et des symptômes musculo-squelettiques. Les patients qui pouvaient parcourir initialement plus de 30 mètres (m), mais moins de 325 m, lors d'une épreuve de marche de 6 minutes ont été recrutés dans l'étude.

Les patients ont reçu 2 mg/kg d'élosulfase alpha toutes les semaines (n = 58) ou 2 mg/kg toutes les deux semaines (n = 59) ou un placebo (n = 59) pendant un total de 24 semaines. Tous les patients ont été traités par des antihistaminiques avant chaque perfusion. Le critère d'évaluation principal était la variation, par rapport à la valeur de référence, de la distance parcourue à l'épreuve de marche de 6 minutes comparé au placebo à la semaine 24. Les critères d'évaluation secondaires étaient la variation par rapport à la valeur de référence du nombre de marches gravies en 3 minutes à l'épreuve MSCT (Épreuve de marches gravies en 3 minutes) et le taux d'excrétion urinaire de KS à la semaine 24. Un total de 173 patients ont été ensuite recrutés dans une étude d'extension, au cours de laquelle les patients ont reçu 2 mg/kg d'élosulfase alpha toutes les semaines ou 2 mg/kg toutes les deux semaines. Ensuite, tous sont passés à 2 mg/kg toutes les semaines lorsque les résultats de la semaine 24 ont été disponibles.

Les critères d'évaluation principaux et secondaires ont été évalués à la semaine 24 (voir le tableau 3). L'effet du traitement modélisé sur la distance parcourue en 6 minutes comparé au placebo était de 22,5 m (IC<sub>95</sub> : 4,0 à 40,9 ; p = 0,0174) pour le schéma posologique de 2 mg/kg par semaine. L'effet du traitement modélisé sur le nombre de marches gravies par minute, comparé au placebo, était de 1,1 marche/min (IC<sub>95</sub> : -2,1 à 4,4 ; p = 0,4935) pour le schéma posologique de 2 mg/kg par semaine. L'effet du traitement modélisé sur la variation du taux d'excrétion urinaire de KS en pourcentage, comparé au placebo, était de -40,7 % (IC<sub>95</sub> : -49,0 à -32,4 ; p < 0,0001) pour le schéma posologique de 2 mg/kg par semaine. La différence était plus importante entre le groupe placebo et le groupe recevant un traitement hebdomadaire pour tous les critères d'évaluation. Les résultats du schéma posologique toutes les deux semaines sur la distance parcourue en 6 minutes ou sur le nombre de marches gravies par minute étaient comparables au placebo.

**Tableau 3 : Résultats d'une étude clinique contrôlée contre placebo d'un schéma posologique de 2 mg par kg toutes les semaines**

	Vimizim			Placebo			Vimizim contre placebo
	Début de l'étude	Semaine 24	Change-ment	Début de l'étude	Semaine 24	Change-ment	Différence au niveau des changements
N	58	57*	57	59	59	59	
<b>Épreuve de marche de 6 minutes (mètres)</b>							
Moyenne ± ET	203,9 ±76,32	243,3 ±83,53	36,5 ±58,49	211,9 ±69,88	225,4 ±83,22	13,5 ±50,63	22,5 (IC <sub>95</sub> , 4,0 à 40,9) (p = 0,0174)
<b>Moyenne basée sur un modèle<sup>‡</sup> (IC à 95 %) Valeur p</b>							
<b>Épreuve de marches gravies en 3 minutes (marches/minute)</b>							
Moyenne ± ET	29,6 ±16,44	34,9 ± 18,39	4,8 ± 8,06	30,0 ± 14,05	33,6 ± 18,36	3,6 ± 8,51	1,1 (CI <sub>95</sub> : -2,1 à 4,4) (p = 0,4935)
<b>Moyenne basée sur un modèle<sup>‡</sup> (IC à 95 %) Valeur p</b>							

\* Un patient du groupe sous Vimizim a abandonné après 1 perfusion

‡ Moyenne basée sur un modèle de Vimizim contre placebo, ajusté en fonction de la valeur initiale

Dans d'autres études d'extension, chez les patients recevant 2 mg/kg d'élosulfase alpha toutes les semaines, l'effet initial sur l'amélioration de l'endurance et la diminution durable du taux d'excrétion urinaire de KS s'est maintenu jusqu'à 156 semaines.

### Population pédiatrique

Il est important d'instaurer le traitement le plus tôt possible.

La majorité des patients qui ont reçu Vimizim au cours des études cliniques étaient dans la tranche d'âge pédiatrique et adolescente (5 à 17 ans). Dans le cadre d'une étude en ouvert, 15 enfants de moins de 5 ans (9 mois à < 5 ans) atteints de MPS IV A ont reçu 2 mg/kg de Vimizim une fois par semaine pendant 52 semaines. Les patients ont poursuivi par une étude d'observation à long terme pendant au moins 52 semaines supplémentaires, pour un total de 104 semaines. Les résultats concernant la pharmacodynamie et la sécurité d'emploi chez ces patients correspondent avec les résultats obtenus lors des 52 premières semaines (voir rubrique 4.8). La hauteur normalisée par z-score (± SD) était de -1,6 (± 1,61). Après les premières 52 semaines de traitement, la hauteur normalisée par z-score était de -1,9 (± 1,62). En semaine 104, la hauteur normalisée par z-score moyenne (± SD) était de -3,1 (± 1,13).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vimizim dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de MPS IV A. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'élosulfase alpha ont été évalués chez 23 patients atteints de MPS IV A ayant reçu des perfusions intraveineuses hebdomadaires de 2 mg/kg d'élosulfase alpha



pendant environ 4 heures pendant une période de 22 semaines. Les paramètres à la semaine 0 et la semaine 22 ont été comparés. À la semaine 22, l'aire moyenne sous la courbe concentration-temps ( $ASC_{0-t}$ ) et la  $C_{max}$  ont respectivement augmenté de 181 % et 192 % par rapport à la semaine 0

**Tableau 4 : Propriétés pharmacocinétiques**

Paramètre pharmacocinétique	Semaine 0 Moyenne (ET)	Semaine 22 Moyenne (ET)
$ASC_{0-t}$ , minute • $\mu\text{g/ml}^*$	238 (100)	577 (416)
$C_{max}$ , $\mu\text{g/ml}^\dagger$	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/minute/kg <sup>‡</sup>	10,0 (3,73)	7,08 (13,0)
$t_{1/2}$ , minute <sup>§</sup>	7,52 (5,48)	35,9 (21,5)
$T_{max}$ , minute <sup>¶</sup>	172 (75,3)	202 (90,8)

\*  $ASC_{0-t}$ , aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps à compter de l'instant zéro jusqu'au moment de la dernière concentration mesurable ;

†  $C_{max}$ , concentration plasmatique maximale observée ;

‡ CL, clairance totale de l'élosulfase alpha après administration par voie intraveineuse ;

§  $t_{1/2}$ , demi-vie d'élimination ;

¶  $T_{max}$ , temps depuis l'instant zéro nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale

### Biotransformation

L'élosulfase alfa est une protéine qui doit normalement subir une dégradation métabolique par hydrolyse peptidique. Par conséquent, il est improbable qu'une insuffisance hépatique influe sur la pharmacocinétique de l'élosulfase alpha.

### Élimination

L'élimination rénale de l'élosulfase alpha est considérée comme une voie mineure de clairance. La demi-vie moyenne ( $t_{1/2}$ ) a augmenté pour passer de 7,52 minutes à la semaine 0 à 35,9 minutes à la semaine 22. La clairance de l'élosulfase alpha était similaire chez les patients et patientes et n'avait pas évolué avec l'âge ou le poids à la semaine 22. L'effet des anticorps sur la pharmacocinétique de l'élosulfase alpha a été étudié. Il n'y avait aucune association apparente entre les titres en anticorps totaux et la clairance de l'élosulfase alpha. Toutefois, chez les patients qui ont développé des anticorps neutralisants, les valeurs de la clairance totale (CL) avaient baissé et la valeur  $t_{1/2}$  était prolongée. Bien que le profil pharmacocinétique ait été modifié, la présence d'anticorps neutralisants n'avait pas affecté la pharmacodynamie, l'efficacité ou la sécurité des patients traités par élosulfase alpha. Aucune accumulation plasmatique d'élosulfase alpha n'a été observée suite à l'administration hebdomadaire.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité évaluant les systèmes nerveux central, respiratoire et cardiovasculaire, de toxicologie en administration unique et en administration répétée chez le rat et le singe, ou de fertilité et de développement embryo-fœtal chez le rat ou le lapin, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'étude du développement périnatal et postnatal chez le rat n'est pas concluante du fait de l'administration concomitante de diphénhydramine aux animaux.

Aucune étude animale à long terme portant sur le potentiel carcinogène ni aucune étude portant sur le potentiel mutagène n'ont été menées avec l'élosulfase alpha. Des études sur la reproduction réalisées chez le rat à des doses jusqu'à 10 fois supérieures à la dose humaine n'ont pas mis en évidence de troubles de la fertilité ou de la fonction reproductrice.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acétate de sodium trihydraté  
Phosphate monosodique monohydraté  
Chlorhydrate d'arginine  
Sorbitol (E420)  
Polysorbate 20  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

#### Après dilution

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant un maximum de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C), suivies de 24 heures à température ambiante (23 °C – 27 °C).

Toutefois, d'un point de vue de la sécurité microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, suivies de 24 heures au maximum à une température comprise entre 23 °C et 27 °C lors de son administration.

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

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

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

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

Flacon en verre transparent (de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et scellé par un joint et un opercule (aluminium) avec un capuchon en plastique.

Présentations : 1 flacon.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Chaque flacon de Vimizim est conçu exclusivement pour un usage unique. Vimizim doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans des conditions aseptiques. La solution diluée doit être administrée à l'aide d'un dispositif de perfusion. Un dispositif de perfusion muni d'un filtre en ligne de 0,2 µm peut être utilisé.

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

## Préparation de la perfusion de Vimizim

Respecter les règles d'asepsie.

Vimizim doit être dilué avant son administration.

Le nombre de flacons à diluer doit être déterminé en fonction du poids du patient. La dose recommandée est de 2 mg par kg.

1. Calculer le nombre de flacons à diluer en fonction du poids du patient et de la dose recommandée de 2 mg/kg, en utilisant la formule suivante :
  - Poids du patient (kg) multiplié par 2 (mg/kg) = Dose administrée au patient (mg)
  - Dose administrée au patient (mg) divisée par 1 (mg/ml de concentré de Vimizim) = Nombre total de ml de Vimizim
  - Quantité totale (ml) de Vimizim divisée par 5 ml par flacon = Nombre total de flacons
2. La valeur calculée du nombre total de flacons est arrondie à la valeur entière suivante. Sortir le nombre de flacons nécessaires du réfrigérateur. Ne pas réchauffer les flacons ni les mettre au micro-ondes. Ne pas secouer les flacons.
3. Prendre une poche de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour administration intraveineuse. Le poids du patient détermine le volume total de la perfusion.
  - Les patients pesant moins de 25 kg doivent recevoir un volume total de 100 ml.
  - Les patients pesant 25 kg et plus doivent recevoir un volume total de 250 ml.
4. Avant de prélever Vimizim dans le flacon, inspecter chaque flacon afin de détecter d'éventuelles particules ou une coloration anormale. Comme il s'agit d'une solution de protéines, une légère floculation (présence de fibres translucides fines) peut s'observer. La solution de Vimizim doit être limpide à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser la solution en cas de coloration anormale ou si elle contient des particules.
5. Prélever et éliminer de la poche pour perfusion un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) équivalent au volume de concentré de Vimizim à ajouter.
6. Prélever lentement le volume calculé de Vimizim à partir du nombre de flacons nécessaires en veillant à ne pas secouer.
7. Ajouter lentement Vimizim à la poche pour perfusion en prenant soin de ne pas la secouer.
8. Retourner délicatement la poche pour perfusion afin d'assurer une bonne répartition de Vimizim. Ne pas agiter la solution.
9. Administrer la solution diluée au patient à l'aide d'un dispositif de perfusion. Un dispositif de perfusion muni d'un filtre en ligne de 0,2 µm peut être utilisé.

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

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlande

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

EU/1/14/914/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 28 avril 2014

Date du dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

MM/AAAA

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) du (des) principe(s) actif(s) d'origine biologique

BioMarin Pharmaceutical, Inc.  
Galli Drive Facility  
46 Galli Drive  
Novato, CA 94949  
États-Unis

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irlande  
P43 R298

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy, Co. Cork  
Irlande  
P43 R298

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

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

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

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

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

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

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Préalablement au lancement dans chaque état membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'accorder sur le contenu et le format du programme pédagogique avec les autorités nationales compétentes. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer qu'au moment du lancement du produit, tous les professionnels de santé susceptibles d'utiliser et/ou prescrire le Vimizim reçoivent un pack pédagogique.

Le pack pédagogique devra contenir les éléments suivants :

- Le résumé des caractéristiques du produit et la notice d'information destinée au patient
- Du matériel éducationnel pour les professionnels de santé

Le matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé devra être un guide étape par étape sur la posologie et l'administration du produit qui comprendra des informations concernant les éléments clés suivants :

- le calcul de la dose et du volume de perfusion
- le calcul du débit de perfusion
- le risque d'anaphylaxie et de réactions allergiques sévères, et les mesures nécessaires pour le minimiser :
  - tous les patients devront recevoir des antihistaminiques avec ou sans antipyrétiques, 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion
  - une assistance médicale appropriée doit être immédiatement disponible lorsque le VIMIZIM® est administré
  - il est nécessaire d'arrêter immédiatement la perfusion et de mettre en place un traitement médical approprié si ces réactions surviennent

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Mettre en place un Registre de la MPS IV A afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de l'élosulfase alpha.	Soumission du rapport final de l'étude :  Mars 2025

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



## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Vimizim 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion  
élosulfase alpha

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)**

Un flacon contient 5 mg d'élosulfase alpha dans 5 ml de solution (1 mg/ml).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Acétate de sodium, trihydraté ;  
phosphate monosodique monohydraté ;  
chlorhydrate d'arginine ;  
sorbitol (E420) ;  
polysorbate 20 ;  
eau pour préparations injectables ;  
Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

solution à diluer pour perfusion  
1 flacon  
5 mg/5 ml

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

À usage unique  
Lire la notice avant utilisation.  
Utilisation par voie intraveineuse après dilution

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur  
Ne pas congeler  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière

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

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

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlande

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

EU/1/14/914/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

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

**FLACON 5 ml**

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

Vimizim 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion  
élosulfase alpha  
Voie IV après dilution

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

5 mg/5 ml

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### Vimizim 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion élosulfase alpha

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

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

#### **1. Qu'est-ce que Vimizim et dans quel cas est-il utilisé ?**

Vimizim contient une enzyme appelée élosulfase alpha qui appartient à un groupe de médicaments destinés à remplacer une enzyme naturelle absente (enzymothérapie de substitution). Il est utilisé pour traiter les adultes et les enfants atteints de mucopolysaccharidose de type IV A (maladie MPS IV A, également appelée syndrome de Morquio A).

Les personnes atteintes de MPS IV A n'ont pas ou pas assez de N-acétylgalactosamine-6-sulfatase, une enzyme qui dégrade certaines substances dans l'organisme telles que le kératane sulfate, qui se trouvent dans de nombreux tissus du corps, notamment dans le cartilage et les os. Par conséquent, ces substances ne sont pas correctement dégradées et transformées par l'organisme. Elles s'accumulent dans les tissus et interfèrent avec leur fonctionnement normal, causant ainsi les symptômes de la MPS IV A, comme des difficultés à marcher ou à respirer, une petite taille et une baisse de l'acuité auditive.

#### **Comment agit Vimizim**

Ce médicament remplace l'enzyme naturelle N-acétylgalactosamine-6-sulfatase qui fait défaut chez les patients atteints de MPS IV A. Il a été montré que le traitement améliore la marche et réduit le taux de sulfate de kératane dans l'organisme. Ce médicament peut améliorer les symptômes de la MPS IV A.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Vimizim ?**

##### **N'utilisez jamais Vimizim :**

- si vous avez eu des réactions allergiques menaçant le pronostic vital à l'élosulfase alpha ou à l'un des autres composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

- Si vous êtes traité par Vimizim, des réactions associées à la perfusion peuvent se produire. Une réaction à la perfusion est un effet indésirable, notamment une réaction allergique, qui peut survenir pendant la perfusion et au cours de la journée qui suit la perfusion (voir rubrique 4). Si vous présentez une telle réaction, **vous devez immédiatement contacter votre médecin.**
- Si vous avez une réaction allergique pendant votre perfusion, votre médecin pourra ralentir ou arrêter votre perfusion. Votre médecin pourra également vous donner des médicaments supplémentaires pour traiter toutes réactions allergiques (p. ex. des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes).
- Si vous ressentez des douleurs lombaires, un engourdissement des bras ou des jambes, ou une absence de maîtrise lorsque vous urinez ou allez à la selle, **veuillez en informer immédiatement votre médecin.** Ces problèmes peuvent faire partie de la maladie et pourraient être causés par une pression exercée sur la moelle épinière.

### **Autres médicaments et Vimizim**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Vous ne devez pas prendre Vimizim pendant la grossesse à moins que cela ne soit absolument nécessaire. On ne sait pas si Vimizim passe dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin pour savoir si les avantages de prendre Vimizim sont supérieurs au risque éventuel pour votre nourrisson pendant l'allaitement. On ignore si Vimizim a des répercussions sur la fertilité chez l'être humain. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez l'animal.

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

Des vertiges ont été rapportés chez certains patients durant la perfusion de Vimizim. Si vous ressentez des vertiges après votre perfusion, parlez-en à votre médecin, en particulier avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines car cela pourrait être dangereux.

### **Vimizim contient du sodium et du sorbitol (E420)**

Ce médicament contient 8 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table) dans chaque flacon de 5 ml. Cela équivaut à 0,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Ce médicament contient 100 g de sorbitol dans chaque flacon de 5 ml, ce qui équivaut à 40 mg/kg. Le sorbitol est une source de fructose. Si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, vous (ou votre enfant) ne devez pas recevoir ce médicament, à moins d'en avoir discuté avec votre médecin. Les patients atteints d'IHF ne peuvent pas décomposer le fructose, et ne doivent pas recevoir ce médicament en raison du risque d'effets indésirables graves.

Vous devez informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous (ou votre enfant) présentez une IHF ou si votre enfant ne peut plus prendre d'aliments ou de boissons sucrées du fait de nausées, de vomissements ou d'effets désagréables tels que des ballonnements, des crampes d'estomac ou la diarrhée.

## **3. Comment utiliser Vimizim ?**

Le médecin ou l'infirmier/ière vous administrera Vimizim au moyen d'une perfusion dans une veine.

Le médicament doit être dilué avant l'administration. Votre médecin ou l'infirmier/ière vous donnera des médicaments avant votre perfusion afin de réduire les réactions allergiques et vous pourriez également recevoir des médicaments contre la fièvre.

## Dose

La dose que vous recevez est fonction de votre poids corporel. La dose recommandée pour l'adulte et l'enfant est de 2 mg/kg de poids corporel, donnés une fois par semaine au moyen d'un goutte-à-goutte dans une veine (voie intraveineuse). Chaque perfusion durera environ 4 heures. Le traitement par Vimizim peut être instauré dès le plus jeune âge et est destiné à une utilisation à long terme.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

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

Des effets indésirables ont été observés surtout pendant l'administration du médicament aux patients ou peu après (« réactions associées à la perfusion »). Les effets indésirables les plus graves étaient des réactions allergiques sévères (peu fréquents : peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100) et des vomissements d'intensité légère à modérée (très fréquents : peuvent concerner plus de 1 personne sur 10). Les symptômes d'une réaction allergique comprennent une éruption cutanée, de l'urticaire ou des démangeaisons (fréquents : peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10). **Si vous présentez des difficultés à avaler ou à parler, un essoufflement ou une respiration sifflante, un gonflement du visage ou des lèvres, des vertiges ou un pouls faible, il peut s'agir de symptômes d'une réaction allergique sévère, que vous devez immédiatement signaler à votre médecin.** Selon la gravité de l'effet indésirable, votre médecin ralentira ou interrompra momentanément la perfusion et/ou vous donnera des médicaments supplémentaires pour réduire les effets d'une réaction allergique sévère (p. ex. des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes) ou pour faire baisser la fièvre (antipyrétiques).

Les effets indésirables très fréquents comportent des symptômes de réactions associées à la perfusion comme des maux de tête, nausées, fièvre, frissons et maux d'estomac. Les autres effets indésirables très fréquents sont : diarrhée, douleur buccale et mal de gorge, vertiges et des difficultés à respirer.

Les effets secondaires fréquents observés étaient des douleurs musculaires.

## Déclaration des effets secondaires

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

## 5. Comment conserver Vimizim

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur le flacon après « EXP. ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts :

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

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas Vimizim en cas de coloration anormale ou si vous remarquez des particules visibles.



#### Après dilution :

La solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, suivies de 24 heures au maximum à une température comprise entre 23 °C et 27 °C lors de son administration.

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Vimizim**

- La substance active est l'élosulfase alfa. Chaque ml de concentré contient 1 mg d'élosulfase alpha. Chaque flacon de 5 ml contient 5 mg d'élosulfase alpha.
- Les autres composants sont : acétate de sodium trihydraté, phosphate monosodique monohydraté, chlorhydrate d'arginine, sorbitol, polysorbate 20 et eau pour préparations injectables (voir la rubrique 2 « Vimizim contient du sodium et du sorbitol (E240) »).

### **Qu'est-ce que Vimizim et contenu de l'emballage extérieur**

Vimizim est fourni sous forme de solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Le concentré, incolore à jaune pâle et transparent à légèrement opalescent, ne doit contenir aucune particule visible.

Présentations: 1 flacon de 5 ml

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

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlande

### **Fabricant**

BioMarin International Limited  
Shanbally, Ringaskiddy  
County Cork, P43 R298  
Irlande

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/YYYY**

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

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

*Vimizim ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments dans la même perfusion, à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous.*

Chaque flacon de Vimizim est conçu exclusivement pour un usage unique. Vimizim doit être dilué dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) dans des conditions aseptiques. Administrer la solution diluée de Vimizim aux patients à l'aide d'un dispositif de perfusion. Un dispositif de perfusion muni d'un filtre en ligne de 0,2 µm peut être utilisé.

Après emploi, le produit non utilisé ou le matériel à jeter doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

### Préparation de la perfusion de Vimizim (respecter les règles d'asepsie)

- Déterminer le nombre de flacons à diluer en fonction du poids du patient et sortir les flacons du réfrigérateur à l'avance afin de leur permettre d'atteindre 23 °C à 27 °C. Ne pas réchauffer les flacons ni les mettre au micro-ondes. La dose recommandée est de 2 mg/kg de poids corporel, administrés une fois par semaine au moyen d'un goutte-à-goutte dans une veine (par voie intraveineuse). Chaque perfusion durera environ 4 heures.
  - Poids du patient (kg) multiplié par 2 (mg/kg) = Dose administrée au patient (mg)
  - Dose administrée au patient (mg) divisée par 1 (mg/ml de concentré de Vimizim) = Nombre total de ml de Vimizim
  - Quantité totale (ml) de Vimizim divisée par 5 ml par flacon = Nombre total de flacons
- Le nombre total de flacons est arrondi à la valeur entière suivante.
- Prendre une poche de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour administration intraveineuse. Le poids du patient détermine le volume total de la perfusion.
  - Les patients pesant moins de 25 kg doivent recevoir un volume total de 100 ml.
  - Les patients pesant 25 kg et plus doivent recevoir un volume total de 250 ml.
- Avant dilution, inspecter chaque flacon afin de détecter d'éventuelles particules ou une coloration anormale. La solution incolore à jaune pâle, transparente à légèrement opalescente ne doit contenir aucune particule visible. Ne pas secouer les flacons.
- Prélever et éliminer d'une poche pour perfusion de 100 ml ou 250 ml un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion équivalent au volume total de Vimizim à ajouter.
- Prélever lentement le volume calculé de Vimizim à partir du nombre de flacons nécessaires en veillant à ne pas secouer.
- Le volume de Vimizim doit être ajouté lentement à la solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Après dilution dans une poche de 100 ml de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion, le débit initial sera de 3 ml/heure. Le débit de perfusion sera augmenté toutes les 15 minutes comme suit : augmenter d'abord le débit à 6 ml/heure, puis augmenter le débit par paliers de 6 ml/heure toutes les 15 minutes jusqu'à l'obtention d'un débit maximal de 36 ml/heure.

Après dilution dans une poche de 250 ml de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion, le débit initial sera de 6 ml/heure. Le débit de perfusion sera augmenté toutes les 15 minutes comme suit : augmenter d'abord le débit à 12 ml/heure, puis augmenter le débit par paliers de 12 ml/heure toutes les 15 minutes jusqu'à l'obtention d'un débit maximal de 72 ml/heure.

Poids du patient (kg)	Volume total de perfusion	Étape 1 Débit de perfusion initial 0-15	Étape 2 15-30 minutes (ml/h)	Étape 3 30-45 minutes (ml/h)	Étape 4 45-60 minutes (ml/h)	Étape 5 60-75 minutes (ml/h)	Étape 6 75-90 minutes (ml/h)	Étape 7 Plus de 90 minutes (ml/h)

	(ml)	minutes (ml/h)						
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

Le débit de perfusion peut être augmenté en fonction de la tolérance par le patient.

8. La solution diluée doit être mélangée délicatement avant la perfusion.
9. Avant l'emploi, inspecter la solution diluée afin de détecter d'éventuelles particules. Ne pas utiliser si la solution a une coloration anormale ou si elle contient des particules.
10. La solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, suivies de 24 heures au maximum à une température comprise entre 23 °C et 27 °C lors de son administration.