

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Chaque flacon de 5 ml contient 500 U de laronidase.

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

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

Excipient(s) à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

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

#### *Population pédiatrique*

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

#### *Personnes âgées*

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

### *Patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique*

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

### Mode d'administration

Aldurazyme doit être administré par perfusion intraveineuse.

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

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

### Perfusion à domicile

La perfusion à domicile d'Aldurazyme peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions et qui n'ont pas d'antécédents de RAP modérées ou sévères depuis quelques mois. La décision de passer à des perfusions à domicile pour un patient doit être prise après évaluation et sur recommandation du médecin prescripteur.

Un environnement propice, des ressources et des procédures pour les perfusions à domicile, y compris la formation, doivent être établies et disponibles pour le professionnel de santé. La perfusion à domicile doit être supervisée par un professionnel de santé qui doit toujours être disponible pendant la perfusion à domicile et après la perfusion pendant une durée déterminée. Des informations appropriées doivent être fournies par le médecin prescripteur et/ou l'infirmière au patient et/ou au soignant avant l'initiation de la perfusion à domicile.

La dose et le débit de perfusion doivent rester constants à domicile et ne doivent pas être modifiés sans la supervision d'un professionnel de santé.

Si le patient présente des effets indésirables pendant la perfusion à domicile, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement médical approprié doit être initié (voir rubrique 4.4). Les perfusions suivantes peuvent nécessiter d'avoir lieu à l'hôpital ou dans un autre cadre approprié pour des soins ambulatoires jusqu'à ce qu'aucun effet indésirable ne survienne.

## **4.3 Contre-indications**

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

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

### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

### Réactions d'hypersensibilité (dont anaphylaxie)

Des réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie, ont été rapportées chez des patients traités par Aldurazyme (voir rubrique 4.8). Certaines de ces réactions ont mis en jeu le pronostic vital et comprenaient insuffisance ou détresse respiratoire, stridor, trouble obstructif des voies aériennes, hypoxie, hypotension, bradycardie et urticaire.

Des mesures d'assistance médicale appropriées, incluant un dispositif de réanimation cardiopulmonaire, doivent être immédiatement disponibles lorsqu'Aldurazyme est administré.

En cas de réactions anaphylactiques ou autres réactions d'hypersensibilité sévère, la perfusion d'Aldurazyme doit être interrompue immédiatement. L'utilisation d'épinéphrine doit être envisagée avec

prudence chez les patients atteints de MPS I en raison de la prévalence accrue de la coronaropathie chez ces patients. Chez les patients présentant une hypersensibilité sévère, une procédure de désensibilisation à Aldurazyme peut être envisagée. Si la décision de réadministrer le produit est prise, il convient de faire preuve d'une extrême prudence et de disposer de mesures de réanimation appropriées.

En cas de réactions d'hypersensibilité légères ou modérées, la vitesse de perfusion peut être ralentie ou la perfusion temporairement arrêtée.

Dès lors qu'un patient tolère la perfusion, la dose peut être augmentée pour atteindre la dose approuvée.

#### Réactions associées à la perfusion (RAP)

Des RAP, définies comme tout effet indésirable associé à la perfusion, apparaissant pendant la perfusion ou avant la fin de la journée de la perfusion, ont été rapportées chez des patients traités par Aldurazyme (voir rubrique 4.8).

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

Pour l'administration initiale d'Aldurazyme ou pour toute reprise de l'administration après interruption du traitement, il est recommandé qu'une prémédication (antihistaminiques et/ou antipyrétiques) soit administrée aux patients environ 60 minutes avant le début de la perfusion, afin de minimiser le risque de survenue de RAP. L'administration d'une prémédication doit être envisagée pour les perfusions ultérieures d'Aldurazyme si la situation clinique le nécessite. 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 de réaction d'hypersensibilité suite à l'interruption du traitement.

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

En cas de RAP sévère isolée, la perfusion doit être interrompue jusqu'à la disparition des symptômes et le traitement symptomatique (par ex. par antihistaminiques et antipyrétiques/anti-inflammatoires) doit être envisagé. Les bénéfices et risques de la réadministration d'Aldurazyme après une RAP doivent être pris en compte. La perfusion peut être reprise avec une réduction de la vitesse de perfusion jusqu'à la moitié ou le quart de la vitesse à laquelle la réaction s'est produite.

En cas de récurrence d'une RAP modérée ou de nouvelle administration après une seule RAP sévère, une prémédication doit être envisagée (antihistaminiques et antipyrétiques/anti-inflammatoires 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.

En cas de RAP légère ou modérée, un traitement symptomatique (par ex. par antihistaminiques et antipyrétiques/anti-inflammatoires) 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.

Dès lors qu'un patient tolère la perfusion, la dose peut être augmentée pour atteindre la dose approuvée.

#### Immunogénicité

Sur la base de l'étude clinique de Phase 3, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, il est probable que la quasi-totalité des patients développent des anticorps IgG contre la laronidase, principalement dans les 3 mois suivant le début du traitement.

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

Les RAP et les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir indépendamment du développement d'anticorps anti-médicament (AAM).

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

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, y compris les IgG, IgE, les anticorps neutralisants l'activité enzymatique ou la recapture enzymatique, doit faire l'objet d'une surveillance et de comptes rendus réguliers.

Pendant les études cliniques, les RAP ont généralement pu être contrôlées par une 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.

#### Excipients

Ce médicament contient 30 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte ; il est administré dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6).

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

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

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

### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

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

#### Allaitement

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

#### Fécondité

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

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

La majorité des effets indésirables survenus dans le cadre des essais cliniques ont été des réactions associées à la perfusion (RAP), rapportées chez 53 % des patients participant à l'étude de phase 3 (traités sur une période allant jusqu'à 4 ans) et chez 35 % des patients inclus dans l'étude dédiée aux patients âgés de moins de 5 ans (jusqu'à 1 an de traitement). Certaines d'entre elles étaient d'intensité sévère. Le nombre de ces réactions a diminué au cours du temps. Les effets indésirables (EI) les plus

fréquemment rapportés étaient les suivants : céphalées, nausées, douleurs abdominales, éruptions cutanées, arthralgie, mal de dos, douleurs des extrémités, bouffées vasomotrices, pyrexie, réactions au site de perfusion, augmentation de la pression artérielle, diminution de la saturation en oxygène, tachycardie et frissons. Les réactions suivantes associées à la perfusion ont été rapportées après la commercialisation : cyanose, hypoxie, tachypnée, fièvre, vomissements, frissons et érythème, certaines de ces réactions étant d'intensité sévère.

#### Tableau des effets indésirables

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

<b>MedDRA Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
Affections du système immunitaire		réaction anaphylactique	hypersensibilité
Affections psychiatriques		agitation	
Affections du système nerveux	céphalées	paresthésie, sensation vertigineuse	bradycardie
Affections cardiaques		tachycardie	hypertension
Affections vasculaires	bouffée congestive	hypotension, pâleur, froideur des extrémités	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		détresse respiratoire, dyspnée, toux	cyanose, hypoxie, tachypnée, bronchospasme, arrêt respiratoire, œdème laryngé, insuffisance respiratoire, gonflement pharyngée, stridor, trouble obstructif des voies aériennes
Affections gastro-intestinales	nausées, douleur abdominale	vomissements, diarrhées	Gonflement des lèvres, langue gonflée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruptions cutanées	angioedème, gonflement du visage, urticaire, prurit, sueurs froides, alopecie, hyperhidrose	érythème, œdème du visage
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthropathie, arthralgie, douleur dorsale, douleurs des extrémités	douleurs musculo-squelettiques	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre, réaction au site de perfusion*	frissons, sensations de chaleur, sensations de froid, fatigue, syndrome pseudo-grippal, douleur au site de perfusion	Extravasation, œdème périphérique
Investigations		augmentation de la température corporelle, diminution de la	Anticorps spécifiques au médicament, anticorps neutralisants,

		saturation en oxygène	augmentation de la pression artérielle
--	--	-----------------------	--

\* Au cours des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation, les réactions au site de perfusion/injection comprenaient notamment gonflement, érythème, œdème, gêne, urticaire, pâleur, macule et chaleur.

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

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

### Population pédiatrique

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

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

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

### Description de certains effets indésirables

#### *Immunogénicité*

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

En outre, 60 patients inclus dans les études de phase 2 et 3 ont été soumis à des tests *in vitro* de recherche d'effets neutralisants. Quatre patients (trois dans l'étude de Phase 3 et un dans l'étude de Phase 2) ont présenté *in vitro* une inhibition marginale à légère de l'activité enzymatique de la

laronidase, qui n'a pas semblé avoir d'impact sur l'efficacité clinique et/ou sur la réduction des GAGs urinaires.

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## 4.9 Surdosage

Une administration inappropriée de laronidase (surdosage et/ou vitesse de perfusion plus élevée que recommandé) peut être associée à des effets indésirables. Une administration trop rapide de laronidase peut entraîner des nausées, des douleurs abdominales, des céphalées, des sensations vertigineuses et une dyspnée.

Dans de telles situations et selon l'état clinique du patient, la perfusion doit être arrêtée ou la vitesse de perfusion doit être immédiatement ralentie. Si nécessaire sur le plan médical, des mesures supplémentaires peuvent être indiquées.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Enzymes.  
code ATC : A16AB05.

#### MPS I

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

#### Mécanisme d'action

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

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

#### Efficacité clinique et tolérance

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



plusieurs schémas posologiques d'Aldurazyme. A ce jour, aucune donnée clinique ne montre de bénéfice sur les manifestations neurologiques de la maladie.

La tolérance et l'efficacité d'Aldurazyme ont été évaluées dans le cadre d'une étude de Phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, portant sur 45 patients âgés de 6 à 43 ans. Bien que les patients recrutés représentent tous les degrés de sévérité de la maladie, la majorité des patients était du phénotype intermédiaire, un seul patient présentant le phénotype sévère. Les patients ont été recrutés avec une Capacité Vitale Forcée (CVF) à moins de 80% de la valeur prévue et ils devaient pouvoir rester debout pendant 6 minutes et marcher sur une distance de 5 mètres. Les patients ont reçu 100 U/kg d'Aldurazyme ou le placebo chaque semaine pendant 26 semaines au total. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la variation de la CVF prédite par rapport à la valeur théorique et la distance absolue parcourue pendant le test de marche de six minutes (TM6M). Tous les patients par la suite, ont été inclus dans la prolongation de l'étude de phase 3, en ouvert où ils ont tous reçu 100 U/kg d'Aldurazyme chaque semaine pendant 3,5 années (182 semaines) supplémentaires.

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

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

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

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

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

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

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

respectivement de 77 % et de 66 % dans les groupes Placebo/Aldurazyme et Aldurazyme/Aldurazyme. A la fin de l'étude, un tiers des patients (15 sur 45) présentaient des taux normaux de GAGs urinaires.

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

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

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

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

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Paramètre	Perfusion 1	Perfusion 12	Perfusion 26
	Moyenne ± écart-type	Moyenne ± écart-type	Moyenne ± écart-type
<b>C<sub>max</sub> (U/ml)</b>	0,197 ± 0,052	0,210 ± 0,079	0,302 ± 0,089
<b>AUC<sub>∞</sub> (h•U/ml)</b>	0,930 ± 0,214	0,913 ± 0,445	1,191 ± 0,451
<b>CL (ml/mn/kg)</b>	1,96 ± 0,495	2,31 ± 1,13	1,68 ± 0,763
<b>V<sub>z</sub> (l/kg)</b>	0,604 ± 0,172	0,307 ± 0,143	0,239 ± 0,128
<b>V<sub>ss</sub> (l/kg)</b>	0,440 ± 0,125	0,252 ± 0,079	0,217 ± 0,081
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	3,61 ± 0,894	2,02 ± 1,26	1,94 ± 1,09

La C<sub>max</sub> a présenté une augmentation au cours du temps. Le volume de distribution a diminué au fur et à mesure de la poursuite du traitement, cette baisse peut être liée à la formation d'anticorps et/ou au

volume du foie moins important. Le profil pharmacocinétique chez les patients de moins de 5 ans a été similaire à celui des patients plus âgés et moins atteints.

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

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

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

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

Flacons non ouverts :  
3 ans

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aldurazyme 100 U/ml, solution à diluer pour perfusion, reconstituée dans du chlorure de sodium à 0,9 % a une osmolalité de 415 - 505 mOsm/kg et un pH de 5,2 - 5,9.

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

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

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

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

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Pays-Bas

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

EU/1/03/253/001-003

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

Date de première autorisation : 10 juin 2003

Dernière date de renouvellement : 10 juin 2008

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

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

## **ANNEXE II**

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

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

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

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Genzyme Ireland Ltd, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

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

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

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

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

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

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

**Messages clés des mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque état membre dans lequel la laronidase est commercialisée et/ ou la perfusion à domicile est autorisée, tous les professionnels de santé (PDS) qui sont habilités à prescrire, délivrer, administrer la laronidase ont accès/reçoivent le guide éducationnel suivant qui doit être diffusé conformément aux exigences locales/système national de santé :

- Le guide de perfusion à domicile destiné aux PDS

De plus, le guide éducationnel suivant sera distribué aux patients/soignants par leur médecin traitant/prescripteur ayant reçu le matériel de la part du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

- Le guide de perfusion à domicile pour le patient/soignant, incluant un journal de perfusion

**Matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé : Guide de perfusion à domicile destiné aux PDS**

Le guide destiné aux PDS contient les informations de sécurité clés suivantes pour aider les PDS à prendre en charge les patients recevant la laronidase à domicile.

**Informations destinées aux PDS prescrivant la laronidase :**

- Critères pour déterminer l'éligibilité à la perfusion à domicile

- Exigence et organisation de la perfusion à domicile, dont l'équipement, la prémédication et les traitements d'urgence

**Informations destinées aux PDS administrant la laronidase :**

- Évaluation médicale du patient avant l'administration de la perfusion à domicile
- Exigences et organisation de la perfusion à domicile, dont l'équipement, la prémédication et les traitements d'urgence
- Détails sur la préparation et l'administration de la laronidase, incluant toutes les étapes de préparation, reconstitution, dilution et administration
- Information sur les signes et symptômes liés aux réactions associées à la perfusion et les mesures recommandées pour la gestion des effets indésirables (EI) lorsque les symptômes apparaissent

**Matériel éducationnel destiné au patient : Guide de perfusion à domicile destiné au patient/soignant, incluant un journal de perfusion**

Le guide patient/soignant contient les informations de sécurité clés suivantes :

- Information sur le risque de réactions d'hypersensibilité, incluant les signes et symptômes d'hypersensibilité et les actions recommandées lorsque des symptômes surviennent
- Un journal de perfusion qui peut être utilisé pour enregistrer les perfusions et y documenter toutes réactions associées à la perfusion (RAP) liées au produit, incluant les réactions allergiques de type hypersensibilité avant, pendant ou après la perfusion.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**



## **A. ETIQUETAGE**

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

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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

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

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

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

Voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

A usage unique.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

Toute solution non utilisée devra être éliminée.

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

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

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Pays-Bas

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

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

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**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 – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:

NN:

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

**FLACON**

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

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

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

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

5 ml

**6. AUTRES**

A conserver entre 2°C et 8°C.

Sanofi B.V. - NL

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

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

Laronidase

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

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

**Que contient cette notice :**

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

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

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

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

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

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

##### **Vous ne devez pas être traité par Aldurazyme**

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

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Aldurazyme.

Contactez immédiatement votre médecin si le traitement par Aldurazyme provoque :

- Des réactions allergiques, notamment anaphylactiques (réactions allergiques graves) – voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ». Certaines de ces réactions peuvent mettre votre vie en danger. Les symptômes peuvent comprendre une insuffisance ou détresse respiratoire (incapacité des poumons à fonctionner correctement), un stridor (bruit de respiration aiguë) et d'autres troubles causés par une obstruction des voies respiratoires, une respiration rapide, une contraction excessive des muscles des voies respiratoires causant des difficultés à respirer (bronchospasme), un manque d'oxygène dans les tissus de l'organisme (hypoxie), une pression artérielle faible, un rythme cardiaque lent ou une éruption prurigineuse (urticaire).

des réactions associées à la perfusion, c'est à dire tout effet indésirable survenant pendant la perfusion ou avant la fin de la journée de la perfusion (pour les symptômes, voir en rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

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

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

Il se peut que vous receviez d'autres médicaments, tels que des antihistaminiques pour aider à prévenir des réactions de type allergique, des médicaments contre la fièvre (tel que le paracétamol) et/ou des corticoïdes.

Votre médecin décidera aussi si vous pouvez continuer à recevoir Aldurazyme.

### **Autres médicaments et Aldurazyme**

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

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

### **Fécondité, Grossesse et allaitement**

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

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

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

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

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

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

### **Aldurazyme contient du sodium**

Ce médicament contient 30 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 1,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

## **3. Comment administrer Aldurazyme**

### Instructions pour l'utilisation - dilution et administration

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

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

### Perfusion à domicile

Votre médecin peut envisager les perfusions d'Aldurazyme à domicile si vous tolérez bien vos perfusions. Si vous présentez un effet indésirable pendant une perfusion d'Aldurazyme, le membre du personnel de perfusion à domicile peut arrêter la perfusion et instaurer un traitement médical approprié.



### Posologie

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

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

### **Si vous manquez une perfusion d'Aldurazyme**

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

### **Si vous recevez plus d'Aldurazyme que nécessaire**

Si la dose d'Aldurazyme administrée est trop élevée ou si la perfusion est trop rapide, des effets indésirables peuvent survenir. Une perfusion trop rapide d'Aldurazyme peut provoquer des nausées, des douleurs abdominales, des maux de tête, des sensations vertigineuses et des difficultés à respirer (dyspnée). Dans de telles situations, la perfusion doit être arrêtée ou la vitesse de perfusion doit être immédiatement ralenti. Votre médecin décidera si une intervention supplémentaire est nécessaire.

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

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

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

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

Les symptômes très fréquents (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) non graves englobent

- les céphalées,
- nausées,
- douleurs abdominales,
- éruptions cutanées,
- maladies des articulations,
- douleurs articulaires,
- douleurs du dos,
- douleurs dans les bras ou les jambes,
- bouffées congestives,
- fièvre, frissons,
- augmentation de la fréquence cardiaque,
- élévation de la pression artérielle

- réactions au niveau du site de perfusion, telles que gonflement, rougeur, accumulation de liquide, gêne, démangeaisons, pâleur de la peau, décoloration de la peau ou sensation de chaleur.

Les autres effets indésirables incluent les effets suivants :

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

- augmentation de la température du corps
- fourmillements
- sensations de vertige
- toux
- difficultés respiratoires
- vomissements
- diarrhées
- gonflement rapide sous la peau dans des zones telles que le visage, la gorge, les bras et les jambes, qui peut mettre la vie en danger si le gonflement de la gorge bloque les voies respiratoires
- urticaire
- démangeaisons
- chute des cheveux
- sueurs froides, transpiration excessive
- douleurs musculaires
- pâleur
- mains ou pieds froid(e)s
- sensations de chaleur, sensations de froid
- fatigue
- maladie de type grippal
- douleur au niveau du site de perfusion
- agitation

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

- réactions allergiques (hypersensibilité)
- rythme cardiaque anormalement ralenti
- pression artérielle augmentée ou anormalement élevée
- gonflement du larynx
- coloration bleutée de la peau (en raison de la diminution de la quantité d'oxygène dans sang)
- respiration rapide
- rougeur de la peau
- passage du produit dans les tissus environnants le site de l'injection, pouvant provoquer gonflement ou rougeur
- fuite du médicament dans les tissus environnants au site d'injection, où il peut causer des dommages
- incapacité des poumons à fonctionner correctement (insuffisance respiratoire);
- gonflement de la gorge
- bruit de respiration aiguë
- obstruction des voies respiratoires causant des difficultés à respirer
- gonflement des lèvres
- langue gonflée
- gonflement, surtout des chevilles et des pieds, en raison de la rétention de liquide
- anticorps spécifique au médicament, une protéine sanguine produite en réponse au médicament
- anticorps qui neutralisent l'effet du médicament

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#)

décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Aldurazyme**

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

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

### Flacons non ouverts :

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

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

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

### **Que contient Aldurazyme**

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

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

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

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

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

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

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25,1105 BP Amsterdam, Pays-Bas.

#### Fabricant

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlande

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

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

**България**  
Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

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

**Danmark**  
sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: 0800 04 36 996  
Tel aus dem Ausland: +49 69 305 7013

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**  
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ  
Τηλ: +30 210 900 1600

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

**France**  
Sanofi Winthrop Industrie  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**  
Sanofi S.r.l.  
Tel : 800536389

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Nederland**  
Sanofi B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

**Portugal**  
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

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

**Slovenija**  
Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +386 1 235 51 00

**Slovenská republika**  
Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: +421 2 208 33 600

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

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

**United Kingdom**  
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22 741741

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est****Autres sources d'informations**

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

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

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

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

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

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

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

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

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