

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cerezyme 400 U. Poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Cerezyme contient 400 unités* d'îmigluçérase.

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

Pour les excipients, cf 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

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

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

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

L'administration de doses de l'ordre de 2,5 U/kg de poids corporel trois fois par semaine ou de 15 U/kg de poids corporel une fois toutes les 2 semaines a permis d'améliorer les paramètres hématologiques et de réduire l'hypertrophie des organes mais n'a pas modifié les paramètres osseux.

Le rythme habituel d'administration et le mieux adapté au confort du patient, est d'une perfusion toutes les 2 semaines; c'est également pour ce rythme d'administration que l'on dispose du plus grand nombre d'informations.

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Hypersensibilité

Les données actuelles suggèrent que des anticorps anti-îmigluçérase de type IgG sont synthétisés au cours de la première année de traitement par Cerezyme

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

Les patients qui possèdent des anticorps anti-Cerezyme (îmigluçérase) ont un risque accru de réaction d'hypersensibilité. (voir au chapitre 4.8 sous « Effets indésirables»). Si un patient présente des réactions évoquant une hypersensibilité, il est conseillé de procéder ultérieurement à la recherche d'anticorps anti-îmigluçérase. Dans de rares cas cependant, il a été noté des réactions anaphylactoïdes.

Le traitement par l'îmigluçérase devra être poursuivi avec prudence. La plupart des patients ont continué le traitement avec succès grâce à une diminution de la vitesse de perfusion et à une prémédication par un traitement antihistaminique et/ou corticoïde.

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

Hypertension artérielle pulmonaire

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

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

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

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

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

Des effets indésirables, liés à la voie d'administration, ont été rapportés chez un petit nombre de patients : gêne, prurit, sensation de brûlure, œdème local ou abcès aseptique au point d'injection. Des signes suggérant une hypersensibilité

ont été observés chez environ 3% des patients. Ces symptômes sont apparus pendant ou peu après les perfusions; il s'agissait de prurit, de rougeur du visage, d'urticaire/angio-oedème, de gêne thoracique, tachycardie, cyanose et de troubles respiratoires. On a également rapporté quelques rares cas d'hypotension artérielle associée à une hypersensibilité. Les patients doivent savoir qu'en cas de survenue de ces symptômes, il convient d'interrompre la perfusion et de contacter leur médecin.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

2 ans.

Solution diluée

Du point de vue de la sécurité microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur doit s'assu-

rer, avant utilisation, que les conditions de conservation en cours d'utilisation, n'ont pas excédé une durée de 24 heures entre +2°C et +8°C, à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

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

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

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

Respecter les règles d'asepsie.

Reconstitution

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

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

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

Dilution

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

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

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

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

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

8. NUMÉROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

9. DATE DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

11 décembre 2002.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11 avril 2005