

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient 100 U (environ 0,58 mg) de laronidase.
Chaque flacon de 5 ml contient 500 U de laronidase.

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

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

Pour les excipients, cf 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Le schéma posologique recommandé pour Aldurazyme est de 100 U/kg de poids corporel, administrées une fois par semaine par perfusion intraveineuse. La vitesse de perfusion initiale de 2 U/kg/h peut être progressivement augmentée toutes les quinze minutes, si tolérée, jusqu'à un maximum de 43 U/kg/h. Le volume total de l'administration doit être délivré en environ 3 à 4 heures. Pour des informations sur le pré-traitement, cf. rubrique 4.4 et pour plus d'instructions, cf. rubrique 6.6.

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les patients traités par Aldurazyme peuvent développer des réactions associées à la perfusion (RAP), définies comme tout effet indésirable associé à la perfusion, apparaissant pendant la perfusion ou avant la fin de la journée de la perfusion (cf. rubrique 4.8). Certaines de ces RAP peuvent être sévères (voir ci-dessous). Les patients traités par Aldurazyme doivent être étroitement surveillés et tous les cas de réactions associées à la perfusion, de réactions retardées ou d'éventuelles réactions immunologiques doivent être rapportés. Le statut immunologique (présence d'anticorps) doit faire l'objet d'une surveillance et de comptes rendus réguliers.

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

Sur la base de l'étude clinique de Phase 3, il est probable que presque tous les patients développent des anticorps IgG contre la laronidase, principalement dans les 3 mois suivant le début du traitement.

Les patients ayant développé des anticorps ou des symptômes de RAP doivent être traités avec prudence lors de toute administration de laronidase (cf. rubriques 4.3 et 4.8). Lors de l'étude clinique de Phase 3, il a généralement été possible de traiter les RAP par la réduction de la vitesse de perfusion et un (pré-)traitement du patient par antihistaminiques et/ou antipyrétiques (paracétamol ou ibuprofène), permettant ainsi au patient de continuer le traitement.

En raison de l'expérience limitée sur la reprise du traitement après une interruption prolongée, il est recommandé d'exercer la plus grande prudence en raison du risque théorique accru d'une réaction d'hypersensibilité.

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

En cas de RAP légère ou modérée, le traitement par antihistaminiques et paracétamol/ibuprofène doit être envisagé et/ou une réduction de la vitesse de per-

fusion jusqu'à la moitié de la vitesse à laquelle la réaction s'est produite.

En cas d'une seule RAP sévère, la perfusion doit être interrompue jusqu'à la disparition des symptômes et le traitement par antihistaminiques et paracétamol/ibuprofène doit être envisagé. La perfusion peut être reprise avec une réduction de la vitesse de perfusion jusqu'à la moitié ou le quart de la vitesse à laquelle la réaction s'est produite. En cas de récurrence d'une RAP modérée ou de nouvelle administration après une seule RAP sévère, le prétraitement doit être envisagé (antihistaminiques et paracétamol/ibuprofène et/ou corticostéroïdes), ainsi qu'une réduction de la vitesse de perfusion jusqu'à la moitié ou le quart de la vitesse à laquelle la réaction s'est produite.

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

Si de telles réactions surviennent, il est recommandé d'interrompre immédiatement l'administration d'Aldurazyme et un traitement médical approprié doit être débuté. Les normes médicales actuelles de traitement d'urgence doivent être observées.

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

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

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

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

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'Aldurazyme chez la femme enceinte. Les études animales n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement postnatal (cf. rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique est inconnu. Aldurazyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. La laronidase est susceptible d'être excrétée dans le lait. Aucune donnée n'étant disponible chez les nouveau-nés exposés à la laronidase par l'intermédiaire du lait maternel, il est recommandé d'arrêter l'allaitement pendant le traitement par Aldurazyme.

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

Environ 32% de ces patients ont présenté des réactions associées à la perfusion. Le nombre de ces réactions a diminué au cours du temps. La majorité de ces RAP ont été d'intensité légère, les réactions les plus fréquentes ont été des bouffées vasomotrices et des céphalées. Un seul patient présentant une atteinte préexistante des voies aériennes a développé une réaction sévère trois heures après le début de la perfusion (à la semaine 62 de traitement), caractérisée par une crise d'urticaire et une obstruction des voies aériennes, nécessitant une trachéotomie.

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

Lors de l'étude clinique de Phase 3, presque tous les patients ont développé des anticorps IgG contre la laronidase, par conséquent il est probable que la majorité des patients présentent une séroconversion après traitement. Tous les patients séropositifs ont été soumis à des tests *in vitro* de recherche d'effets neutralisants de ces IgG. Chez Trois patients, il a été observé *in vitro* une activité inhibitrice neutralisante marginale qui n'a pas semblé avoir d'impact sur l'efficacité clinique. Deux des patients ayant initialement développé des anticorps IgG contre la laronidase ne présentaient plus de taux d'anticorps IgG détectables après une période de 12 mois de traitement par Aldurazyme. La présence d'anticorps ne semble pas être liée à l'incidence des RAP. Néanmoins, en raison de la rareté de la maladie et d'une expérience limitée jusqu'à aujourd'hui, l'influence de la formation d'anticorps sur la tolérance et l'efficacité n'est actuellement pas entièrement établie. L'apparition d'anticorps IgE n'a pas été entièrement explorée.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Code ATC : A16AB05.

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

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

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

Les deux études cliniques réalisées avec Aldurazyme ont porté principalement sur l'évaluation des manifestations systémiques de la MPS I, telles que l'hépatomégalie, les raideurs articulaires, les troubles ventilatoires restrictifs, l'obstruction des voies aériennes supérieures et les lésions oculaires. A ce jour, il n'existe aucune donnée clinique montrant un bénéfice en terme de manifestations neurologiques de la maladie.

La tolérance et l'efficacité d'Aldurazyme ont été évaluées dans le cadre d'une étude de Phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, portant sur 45 patients âgés de 6 à 43 ans. Bien que les patients recrutés représentent tous les degrés de sévérité de la maladie, la majorité des patients était du phénotype intermédiaire, un seul patient présentant le phénotype sévère. Les patients ont été recrutés avec un CVF à moins de 80% de celle prévue pour la taille et ils devaient pouvoir rester debout pendant 6 minutes et marcher sur une distance de 5 mètres.

Les patients ont reçu 100 U/kg d'Aldurazyme ou le placebo chaque semaine pendant 26 semaines au total. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la variation de la capacité vitale forcée (CVF) prédite par rapport à la valeur théorique et la distance absolue parcourue pendant le test de marche de six minutes. Tous les patients par la suite, ont été inclus dans la prolongation de l'étude de phase 3, en ouvert où ils ont tous reçu 100 U/kg d'Aldurazyme chaque semaine.

Après 26 semaines de traitement, il a été constaté chez les patients traités par Aldurazyme une amélioration moyenne de la fonction pulmonaire de 5,9 %, qui représente la différence entre la CVF prédite par rapport à la valeur théorique du groupe traité et du groupe placebo. Pour la capacité de marche mesurée par un test de marche de 6 minutes, une amélioration moyenne de 38,1 m a été constatée par rapport au groupe placebo.

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

	Phase 3, 26 semaines de traitement par rapport au placebo				Prolongation de Phase 3, 50 semaines de traitement total par rapport à la visite initiale			
			Valeur p	Intervalle de confiance (95%)			Valeur p	Intervalle de confiance (95%)
CVF (%)*	moyenne	5,9	-		moyenne	5,9	0,003	2,52 - 9,28
	médiane	3,0	0,016	0,8 - 9,2	médiane	3,4		
TM6M (mètres)	moyenne	38,1	-		moyenne	42,9	0,005	16,27 - 69,53
	médiane	38,5	0,066	-2,0 - 79,0	médiane	48,0		

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

C_{max} a présenté une augmentation au cours du temps. Le volume de distribution a diminué au fur et à mesure de la poursuite du traitement, cette baisse peut être liée à la formation d'anticorps et/ou au volume du foie moins important.

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

5.3 Données de sécurité précliniques

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts : 2 ans

Solutions diluées :

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Boîte de 1, 10 et 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

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

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

Déterminer le nombre de flacons à diluer sur la base du poids du patient. Retirer le nombre de flacons nécessaires du réfrigérateur environ 20 minutes à l'avance, afin qu'ils puissent atteindre la température ambiante.

Avant toute dilution, inspecter visuellement chaque flacon afin de détecter toute particule ou décoloration. La solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle doit être exempte de toute particule visible. Ne pas utiliser de flacon présentant des particules ou une décoloration.

Déterminer, sur la base du poids du patient, le volume total de perfusion, soit 100 ml (si le poids corporel est inférieur ou égal à 20 kg) ou 250 ml (si le poids corporel est supérieur à 20 kg) de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).

Prélever et éliminer le volume de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) égal au volume total d'Aldurazyme à ajouter, de la poche de perfusion. Prélever le volume nécessaire de chaque flacon d'Aldurazyme et mélanger les volumes prélevés.

Ajouter aux volumes obtenus d'Aldurazyme la solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).

Mélanger doucement la solution pour perfusion.

Avant toute utilisation, inspecter visuellement la solution afin de détecter toute particule. Seules les solutions transparentes et incolores sans particules visibles doivent être utilisées.

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

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

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

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

EU/1/03/253/001-003

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

10 Juin 2003

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

22 Mars 2005