

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Elaprase 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 6 mg d'idursulfase. Chaque ml contient 2 mg d'idursulfase*.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon contient 0,482 mmol de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

* L'idursulfase est produite par technologie de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire continue humaine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution incolore, transparente à légèrement opalescente.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Elaprase est indiqué dans le traitement à long terme de patients atteints du syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type II, MPS II).

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les femmes hétérozygotes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce traitement doit être supervisé par un médecin ou un autre professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de MPS II ou d'une autre maladie métabolique héréditaire.

Posologie

Elaprase est administré à une dose de 0,5 mg/kg de poids corporel chaque semaine par perfusion intraveineuse de 3 heures, durée pouvant être progressivement ramenée à 1 heure si aucune réaction associée à la perfusion n'est observée (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6.

La perfusion à domicile peut être envisagée chez les patients ayant reçu le traitement en milieu hospitalier depuis plusieurs mois et chez qui une bonne tolérance au traitement a été observée. Les perfusions à domicile seront pratiquées sous la surveillance d'un médecin ou autre professionnel de santé.

Populations particulières

Sujet âgé

Il n'y a aucune expérience clinique chez le sujet âgé de plus de 65 ans.

Patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique

Il n'y a aucune expérience clinique chez le patient ayant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La dose pour les enfants et adolescents est la même que chez les adultes, 0,5 mg/kg de poids corporel par semaine.

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité sévère ou engageant le pronostic vital, au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, si l'hypersensibilité ne peut être contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions liées à la perfusion

Les patients traités par idursulfase sont susceptibles de développer des réactions associées à la perfusion (voir rubrique 4.8). Au cours des études cliniques, les réactions associées à la perfusion les plus fréquemment observées comprenaient : réactions cutanées (éruption, prurit, urticaire), fièvre, céphalées, hypertension et bouffées congestives. Les réactions associées à la perfusion ont été traitées ou améliorées grâce à une vitesse de perfusion plus lente, l'arrêt de la perfusion ou l'administration de médicaments tels que des antihistaminiques, des antipyrétiques, des corticostéroïdes à faible dose (prednisone et méthylprednisolone) ou des bêta-agonistes en nébulisation. Au cours des études cliniques, aucun patient n'a dû interrompre le traitement à cause d'une réaction associée à la perfusion.

Une attention particulière doit être accordée lors de l'administration de la perfusion à des patients atteints d'affections des voies respiratoires sous-jacentes sévères. Ces patients devront être étroitement surveillés et perfusés dans un cadre médical approprié. Une attention particulière doit être portée à la prise en charge et au traitement de ce type de patients en limitant ou en surveillant étroitement l'administration d'antihistaminiques et autres substances pharmaceutiques sédatives. La mise en place d'une pression positive des voies aériennes pourra être nécessaire dans certains cas.

Il convient de reporter la perfusion chez les patients présentant une détresse respiratoire aiguë associée à de la fièvre. Les patients sous oxygénothérapie doivent avoir facilement accès à ce traitement lors de la perfusion dans l'éventualité d'une réaction associée à la perfusion.

Réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques

Des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques susceptibles d'engager le pronostic vital ont été observées chez certains patients traités par l'idursulfase, parfois plusieurs années après l'instauration du traitement. Des signes et symptômes tardifs de réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques liées à la perfusion ont été observés jusqu'à 24 heures suite à la réaction initiale. En cas de réaction anaphylactoïde/anaphylactique, il est impératif d'interrompre la perfusion immédiatement et d'instaurer un traitement médical approprié avec surveillance du patient. Les normes médicales actuelles relatives au traitement d'urgence devront être respectées. Les patients présentant des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques sévères ou réfractaires sont susceptibles de nécessiter d'une surveillance clinique prolongée. Les patients ayant souffert de réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques doivent être traités avec précaution lors de la ré-administration d'idursulfase. Du personnel ayant reçu une formation appropriée et un équipement de réanimation d'urgence (incluant de l'adrénaline) doivent être disponibles pendant les perfusions. L'hypersensibilité

sévère ou engageant le pronostic vital est une contre-indication à la réintroduction du médicament si l'hypersensibilité ne peut être contrôlée (voir rubrique 4.3).

Patients dont le génotype comporte une délétion totale/un grand réarrangement

Les patients pédiatriques dont le génotype comporte une délétion totale/un grand réarrangement ont une forte probabilité de développer des anticorps, y compris des anticorps neutralisants, suite à une exposition à l'idursulfase. Comparés aux patients présentant une mutation faux-sens, les patients ayant un tel profil génotypique ont une probabilité de réactions liées à la perfusion plus élevée et une tendance à présenter une réponse atténuée, telle qu'évaluée par une diminution des glycosaminoglycanes urinaires et des volumes hépatique et splénique. La prise en charge des patients doit être décidée au cas par cas (voir rubrique 4.8).

Sodium

Ce médicament contient 0,482 mmol (ou 11,1 mg) de sodium par flacon. Cela équivaut à 0,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

Traçabilité

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

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

Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été réalisée avec l'idursulfase.

Compte tenu de son métabolisme dans les lysosomes cellulaires, il est peu probable que l'idursulfase présente une interaction médiée par le cytochrome P450.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'idursulfase chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'idursulfase pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'idursulfase est excrétée dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'idursulfase dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'idursulfase en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité masculine n'a été observé au cours des études animales menées sur la reproduction du rat mâle.

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

L'idursulfase 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

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables rapportés chez 32 patients traités par 0,5 mg/kg d'idursulfase par semaine au cours de l'étude TKT024 de phase II/III contrôlée contre placebo de 52 semaines étaient presque tous

de sévérité légère à modérée. Les plus fréquents étaient des réactions associées à la perfusion : 202 ont été rapportées chez 22 des 32 patients suite à l'administration du produit sur un total de 1580 perfusions. Dans le groupe sous placebo, 128 réactions associées à la perfusion ont été rapportées chez 21 des 32 patients suite à l'administration du produit sur un total de 1612 perfusions. Sachant que plusieurs réactions associées à la perfusion peuvent survenir au cours d'une perfusion unique, les chiffres mentionnés ci-dessus sont susceptibles de surestimer la véritable incidence des réactions associées à la perfusion. Les réactions associées à la perfusion ayant eu lieu dans le groupe sous placebo étaient de nature et de sévérité similaires à celles observées dans le groupe traité. Les réactions les plus fréquentes associées à la perfusion comprenaient : réactions cutanées (éruption, prurit, urticaire et érythème), fièvre, bouffée congestive, sibilances, dyspnée, céphalées, vomissement, douleurs abdominales, nausées et douleurs thoraciques. La fréquence de ces réactions associées à la perfusion a diminué au cours du temps avec la poursuite du traitement.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables du produit sont recensés dans le tableau 1 et présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence est définie selon le classement suivant : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). La survenue d'un effet indésirable chez un seul patient a été considérée comme un événement fréquent étant donné le nombre de patients traités. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables rapportés uniquement au cours de la période post-commercialisation sont également présentés dans le tableau suivant, sous la catégorie « fréquence indéterminée » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques et après la commercialisation chez les patients traités par Elaprase.

Classe de système d'organe	Effet indésirable (terme préférentiel)			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
Affections du système immunitaire				
				Réaction anaphylactoïde/ anaphylactique
Affections du système nerveux				
	Céphalées	Sensation vertigineuse, tremblements		
Affections cardiaques				
		Cyanose, arythmie, tachycardie		
Affections vasculaires				
	Bouffées congestives	Hypertension, hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
	Sibilances, dyspnée	Hypoxie, bronchospasme, toux,	Tachypnée	
Affections gastro-intestinales				
	Douleurs abdominales, nausées, diarrhée, vomissement	Langue gonflée, dyspepsie		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
	Urticaire, rash, prurit, érythème			

Classe de système d'organe	Effet indésirable (terme préférentiel)			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
		Arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Fièvre, douleurs thoraciques,	Gonflement au site de perfusion, œdème de la face, œdème périphérique		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
	Réaction en relation avec la perfusion			

Description de certains effets indésirables

Au cours des différentes études cliniques, des effets indésirables graves ont été rapportés chez un total de 5 patients ayant reçu 0,5 mg/kg par semaine ou tous les 15 jours. Quatre patients ont souffert d'un épisode hypoxique au cours d'une ou plusieurs perfusions, nécessitant une oxygénothérapie chez 3 patients atteints de broncho-pneumopathie obstructive sous-jacente sévère (2 avec trachéotomie préexistante). L'épisode le plus sévère est survenu au cours de la perfusion chez un patient atteint d'un syndrome de détresse respiratoire fébrile avec hypoxie et a donné lieu à une crise de courte durée. Chez le quatrième patient, atteint d'une affection sous-jacente moins sévère, une résolution spontanée a été observée peu de temps après l'arrêt de la perfusion. Ces événements ne se sont pas reproduits au cours des perfusions suivantes grâce à la mise en place d'une vitesse de perfusion plus lente et d'un traitement avant la perfusion (en général, stéroïdes à faible dose, antihistaminiques et bêta-agonistes en nébulisation). Chez le cinquième patient, atteint d'une cardiopathie préexistante, on a diagnostiqué des extrasystoles ventriculaires et une embolie pulmonaire au cours de l'étude.

Des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques associées à Elaprase ont été rapportées après sa mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

Les patients présentant une délétion totale/un grand réarrangement du génotype ont une probabilité plus élevée de présenter des effets indésirables liés à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Dans 4 études cliniques (TKT008, TKT018, TKT024 et TKT024EXT), 53/107 patients (50 %) ont développé des anticorps IgG anti-idursulfase à un certain moment. Le taux global des anticorps neutralisants était de 26/107 patients (24 %).

Une analyse post-hoc évaluant les données d'immunogénicité des études TKT024/024EXT a montré que 51 % (32/63) des patients traités par une dose hebdomadaire d'idursulfase de 0,5 mg/kg avaient présenté un résultat positif en anticorps anti-idursulfase sur au moins un échantillon de sang et que 37 % (23/63) continuaient à présenter des anticorps anti-médicament pendant au moins 3 visites d'étude consécutives. Vingt-et-un pour cent (13/63) des patients ont présenté au moins un résultat positif en anticorps neutralisants et 13 % (8/63) ont continué à présenter des anticorps neutralisants pendant au moins 3 visites d'étude consécutives.

L'étude clinique HGT-ELA-038 a évalué le profil d'immunogénicité du produit chez des enfants âgés de 16 mois à 7,5 ans. Au cours de cette étude de 53 semaines, 67,9 % des patients (19 sur 28) ont été testés positifs en anticorps anti-idursulfase sur au moins un échantillon et 57,1 % (16 sur 28) ont été testés positifs en anticorps au cours d'au moins trois visites consécutives. Cinquante-quatre pourcent des patients ont été testés positifs en anticorps neutralisants sur au moins un échantillon et la moitié ont été testés positifs en anticorps neutralisants au cours d'au moins trois visites consécutives.

Les patients dont le génotype comportait une délétion totale/un grand réarrangement ont tous développé des anticorps et la majorité d'entre eux (7/8) ont été testés positifs en anticorps neutralisants sur au moins 3 analyses consécutives. Les patients dont le génotype comportait un décalage du cadre de lecture/une mutation d'un site d'épissage ont tous développé des anticorps, et 4 patients sur 6 ont également été testés positifs en anticorps neutralisants au cours d'au moins 3 visites consécutives. Les patients testés négatifs en anticorps appartenaient exclusivement au groupe dont le génotype comportait une mutation faux-sens (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population pédiatrique

Les effets indésirables observés dans la population pédiatrique étaient généralement similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

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

Les informations relatives au surdosage avec Elaprase sont limitées. Des données suggèrent que certains patients peuvent développer une réaction anaphylactoïde suite à un surdosage (voir rubriques 4.3 et 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits à visée digestive et métabolique – enzymes, code ATC : A16AB09.

Mécanisme d'action

Le syndrome de Hunter est une affection liée au chromosome X due à un déficit en iduronate-2-sulfatase (enzyme lysosomale). L'iduronate-2-sulfatase joue un rôle dans le catabolisme du dermatane sulfate et de l'héparane sulfate (glycosaminoglycanes – GAG) en clivant les portions sulfate liées à l'oligosaccharide. Du fait de l'absence ou du déficit de l'iduronate-2-sulfatase chez les patients atteints du syndrome de Hunter, les glycosaminoglycanes s'accumulent progressivement dans les cellules, conduisant à un engorgement cellulaire, une organomégalie, une destruction des tissus et un dysfonctionnement des fonctions organiques.

L'idursulfase est une forme purifiée de l'enzyme lysosomale iduronate-2-sulfatase. Elle est produite à partir d'une lignée cellulaire humaine lui conférant un profil de glycosylation humain analogue à celui de l'enzyme produite naturellement. L'idursulfase est sécrétée sous la forme d'une glycoprotéine de 525 acides aminés contenant 8 sites de glycosylation N-liés occupés par des chaînes d'oligosaccharides de type complexe, hybride et riche en mannose. L'idursulfase a un poids moléculaire d'environ 76 kD.

Le traitement par l'idursulfase par voie intraveineuse des patients atteints du syndrome de Hunter permet la capture de l'enzyme exogène dans les lysosomes cellulaires. Les résidus mannose-6-phosphate (M6P) des chaînes d'oligosaccharides permettent une liaison spécifique de l'enzyme aux récepteurs du M6P de la surface cellulaire, entraînant une internalisation cellulaire de l'enzyme, un ciblage vers les lysosomes intracellulaires et le catabolisme ultérieur des GAG accumulés.

Efficacité et sécurité cliniques

Le profil de sécurité et d'efficacité d'Elaprase a été établi au cours de trois études cliniques : deux études cliniques randomisées contrôlées contre placebo (TKT008 et TKT024) incluant des sujets

adultes et pédiatriques de plus de 5 ans et une étude de tolérance ouverte (HGT-ELA-038) incluant des sujets pédiatriques âgés de 16 mois à 7,5 ans.

Au total, 108 patients de sexe masculin atteints du syndrome de Hunter et présentant un large spectre de symptômes ont été inclus dans les deux études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo. Cent-six (106) patients ont poursuivi le traitement au cours de deux études d'extension en ouvert.

Étude TKT024

Au cours d'une étude clinique randomisée de 52 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo, 96 patients âgés de 5 à 31 ans ont reçu soit 0,5 mg/kg d'Elaprase chaque semaine (n=32) ou 0,5 mg/kg d'Elaprase tous les 15 jours (n=32), soit le placebo (n=32). L'étude incluait des patients en déficit d'activité enzymatique iduronate-2-sulfatase documenté, avec un pourcentage de CVF prédite <80 % et présentant un large spectre de degrés de sévérité de l'affection.

Le critère primaire d'efficacité était un score polyvalent à deux composantes basé sur la somme des rangs des variations observées entre la baseline et la fin de l'étude dans la distance parcourue à pied pendant six minutes (test de marche de 6 minutes, également connu sous le nom de 6MWT) comme mesure de l'endurance et dans le pourcentage (%) de la capacité vitale forcée (CVF) prédite comme mesure de la fonction pulmonaire. Ce critère d'évaluation a montré une différence significative entre les patients sous placebo et les patients traités chaque semaine (p=0,0049).

Des analyses supplémentaires du bénéfice clinique ont été menées sur chacune des composantes du critère principal d'évaluation polyvalent, sur les variations absolues en CVF, sur les variations des taux urinaires en GAG, sur les volumes du foie et de la rate, sur la mesure du volume expiratoire forcé sur 1 seconde (VEF₁) et sur les variations de la masse ventriculaire gauche (MVG). Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Résultats de l'étude clinique pivot menée avec la dose de 0,5 mg/kg par semaine (étude TKT024).

Critère d'évaluation	52 semaines de traitement 0,5 mg/kg par semaine			
	Pondération marginale (marge observée) Moyenne (erreur-type)		Différence moyenne entre les sujets sous traitement et les sujets sous placebo (erreur-type)	Valeur P (par rapport au Placebo)
	Idursulfase	Placebo		
Polyvalent (6MWT et CVF en %)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6MWT (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
CVF prédite (%)	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
CVF, volume absolu (L)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Concentrations urinaires en GAG (µg GAG/mg de créatinine)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	< 0,0001
Variation du volume hépatique (%)	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	< 0,0001
Variation du volume de la rate (%)	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	< 0,0001

Un total de 11 patients sur les 31 patients (36 %) appartenant au groupe sous traitement hebdomadaire contre 5 patients sur les 31 patients (16 %) appartenant au groupe sous placebo ont montré une augmentation du VEF₁ d'au moins 0,2 l avant ou au terme de l'étude. Ce résultat indique une amélioration dose-dépendante de l'obstruction des voies respiratoires. Les patients appartenant au

groupe sous traitement hebdomadaire ont montré une amélioration moyenne cliniquement significative de 15 % du VEF₁ au terme de l'étude.

Les concentrations urinaires en GAG ont été normalisées en dessous de la limite supérieure à la normale (définie comme étant de 126,6 µg de GAG/mg de créatinine) chez 50 % des patients recevant le traitement de manière hebdomadaire.

Sur les 25 patients présentant un foie anormalement volumineux à la baseline dans le groupe sous traitement hebdomadaire, 80 % d'entre eux (20 patients) ont montré une réduction de leur volume hépatique jusqu'à des valeurs normales au terme de l'étude.

Sur les 9 patients inclus dans le groupe sous traitement hebdomadaire et présentant une rate anormalement volumineuse à la baseline, 3 ont montré une normalisation du volume de leur rate au terme de l'étude.

Approximativement la moitié des patients appartenant au groupe sous traitement hebdomadaire (15 sur 32 ; 47 %) souffrait d'une hypertrophie ventriculaire gauche à la baseline (définie lorsque l'indice de MVG >103 g/m²). Six (6) d'entre eux (40 %) ont montré une normalisation du MVG au terme de l'étude.

Au cours de la phase d'extension de cette étude (TKT024EXT), tous les patients ont reçu une dose hebdomadaire d'idursulfase sur une période allant jusqu'à 3,2 ans.

Parmi les patients initialement sous idursulfase une fois par semaine au cours de l'étude TKT024, la meilleure distance parcourue au 6MWT moyenne a été observée au Mois 20 et le meilleur pourcentage de la CVF prédite moyenne a été observé au Mois 16.

Parmi tous les patients, des augmentations moyennes statistiquement significatives par rapport aux valeurs initiales (phase initiale de l'étude TKT024 pour les patients sous idursulfase et Semaine 53 pour les patients sous placebo) ont été observées pour la distance parcourue au 6MWT pour la majorité des mesures effectuées, avec des augmentations significatives moyennes et en pourcentage comprises entre 13,7 m et 41,5 m (maximum observé au Mois 20) et entre 6,4 % et 13,3 % (maximum observé au Mois 24) respectivement. Pour la plupart des mesures effectuées, les patients de l'étude TKT024 initialement sous traitement hebdomadaire ont davantage amélioré leur distance parcourue que les patients des 2 autres groupes de traitement.

Parmi tous les patients, le pourcentage moyen de la CVF prédite a augmenté significativement au Mois 16, bien qu'au Mois 36, il ait été similaire à la valeur initiale. Les patients présentant les plus sévères insuffisances pulmonaires à la phase initiale (mesurées par le % de la CVF prédite) avaient tendance à présenter le moins d'amélioration.

Une augmentation statistiquement significative par rapport à la phase initiale du volume absolu de la CVF a été observée au cours de la plupart des visites pour tous les groupes de traitement et pour chacun des groupes de traitement de l'étude TKT024 antérieure. Une évolution moyenne de 0,07 l à 0,31 l et un pourcentage compris entre 6,3 % et 25,5 % (maximum observé au Mois 30) ont été observés. L'évolution des valeurs moyennes et des pourcentages par rapport aux valeurs initiales était plus importante dans le groupe de patients issus de l'étude TKT024 ayant reçu une dose hebdomadaire, et ce, tout au long des mesures effectuées.

Au cours de leur visite finale, 21 patients sur les 31 issus du groupe TKT024 sous dose hebdomadaire, 24 sur les 32 issus du groupe TKT024 sous traitement une semaine sur deux et 18 sur les 31 du groupe sous placebo de l'étude TKT024 ont présenté une concentration urinaire finale en GAG normalisée et inférieure à la limite haute de la normale. Une variation des concentrations en GAG urinaires constituait le signe plus précoce d'amélioration clinique par traitement à l'idursulfase et les diminutions les plus fortes de GAG urinaires ont été observées au cours des 4 premiers mois de traitement dans tous les groupes de traitement. L'évolution entre les Mois 4 et 36 était minime. Plus

les taux de GAG urinaires étaient élevés à la phase initiale, plus leur diminution était importante avec le traitement par idursulfase.

Les diminutions des volumes hépatique et splénique observées à la fin de l'étude TKT024 (Semaine 53) ont été maintenues au cours de la phase d'extension (TKT024EXT) chez tous les patients et ce, quel que soit le traitement précédemment attribué. Le volume hépatique était normalisé avant le Mois 24 pour 73 % des patients (52 sur 71) présentant une hépatomégalie à la phase initiale. En outre, le volume hépatique moyen avait diminué jusqu'à son point quasi-maximum au Mois 8 chez tous les patients préalablement traités, avec une légère augmentation au Mois 36. Les diminutions du volume hépatique moyen ont été observées quels que soient l'âge, la sévérité de la maladie et le statut en anticorps IgG ou en anticorps neutralisants. Le volume splénique était normalisé aux Mois 12 et 24 pour 9,7 % des patients atteints de splénomégalie issus du groupe TKT024 sous traitement hebdomadaire.

L'IMVG cardiaque moyen est resté stable au cours des 36 mois de traitement par idursulfase pour chacun des groupes sous traitement de l'étude TKT024.

Une analyse post-hoc des données d'immunogénicité des études TKT024 et TKT024EXT (voir rubrique 4.8) a montré que les patients présentaient soit une mutation faux-sens, soit un décalage du cadre de lecture/une mutation non-sens. Après 105 semaines d'exposition à l'idursulfase, ni le statut en anticorps, ni le génotype n'ont eu d'influence sur les réductions des volumes hépatiques et spléniques ni sur les résultats du test de marche de 6 minutes ou sur la mesure de la capacité vitale forcée. La diminution de l'excrétion urinaire des GAG était inférieure chez les patients testés positifs en anticorps par rapport aux patients testés négatifs. Les effets à plus long terme de la production d'anticorps sur les résultats cliniques n'ont pas été établis.

Étude HGT-ELA-038

C'était une étude multicentrique, à bras unique, en ouvert, de l'idursulfase en perfusion chez des patients de sexe masculin atteints du syndrome de Hunter âgés de 16 mois à 7,5 ans.

Le traitement par l'idursulfase a entraîné une diminution allant jusqu'à 60 % des glycosaminoglycanes urinaires et des volumes hépatique et splénique (résultats comparables à ceux obtenus au cours de l'étude TKT024). Les diminutions observées ont été décrites à partir de la semaine 18 et ont pu être observées jusqu'à la semaine 53. Les patients ayant développé un titre en anticorps élevé ont moins bien répondu à l'idursulfase, tel qu'attesté par les glycosaminoglycanes urinaires et les volumes hépatique et splénique.

Analyses génotypiques des patients dans l'étude HGT-ELA-038

Les patients ont été répartis en trois groupes : mutations faux-sens (13), délétion totale/grand réarrangement (8) et décalage du cadre de lecture/mutation d'un site d'épissage (5). Un patient est resté non classé/sans classification possible.

Les patients du groupe délétion totale/grand réarrangement ont présenté plus fréquemment un titre élevé en anticorps et en anticorps neutralisants dirigés contre l'idursulfase et présentaient plus volontiers une réponse atténuée au médicament. Il n'a pas été possible, toutefois, d'anticiper un résultat clinique individuel précis sur la seule base de la réponse en anticorps ou du génotype des patients.

Il n'existe aucune donnée clinique montrant un bénéfice en termes de manifestations neurologiques de la maladie.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'idursulfase est impliquée dans des mécanismes mettant en jeu des récepteurs sélectifs impliquant la liaison aux récepteurs du mannose 6-phosphate. Lors de son internalisation dans les cellules, l'idursulfase se localise dans les lysosomes cellulaires, entraînant une distribution limitée de la protéine. La dégradation de l'idursulfase est obtenue par des mécanismes d'hydrolyse protéique généralement bien connus et entraîne la production de petits peptides et d'acides aminés. De ce fait, il est improbable qu'une insuffisance rénale ou hépatique ait une incidence sur la pharmacocinétique de l'idursulfase.

Les paramètres de pharmacocinétique mesurés au cours de la première perfusion à la Semaine 1 des études TKT024 (bras dose hebdomadaire de 0,5 mg/kg) et HGT-ELA-038 sont présentés dans les tableaux 3 et 4 ci-dessous en fonction de l'âge et du poids corporel respectivement.

Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques à la Semaine 1 des études TKT024 et HGT-ELA-038 en fonction de l'âge

	Étude			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Âge (années)	1,4 à 7,5 (n=27)	5 à 11 (n=11)	12 à 18 (n=8)	> 18 (n=9)
C _{max} (µg/mL) Moyenne ± σ	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
ASC _{0-∞} (min*µg/mL) Moyenne ± σ	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5
CL (ml/min/kg) Moyenne ± σ	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V _{ss} (ml/kg) Moyenne ± σ	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Les patients des études TKT024 et HGT-ELA-038 ont également été répartis en cinq groupes en fonction du poids corporel, comme le montre le tableau suivant :

Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques à la Semaine 1 des études TKT024 et HGT-ELA-038 en fonction du poids corporel

Poids (kg)	<20 (n=17)	≥20 et <30 (n=18)	≥30 et <40 (n=9)	≥40 et <50 (n=5)	≥50 (n=6)
C _{max} (µg/mL) Moyenne ± σ	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
ASC _{0-∞} (min*µg/mL)	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
CL (ml/min/kg) Moyenne ± σ	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1
V _{ss} (ml/kg)	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Un volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) plus élevé a été observé dans les groupes de poids les plus faibles.

Globalement, aucune relation apparente entre l'exposition systémique ou la clairance de l'idursulfase et l'âge ou le poids corporel n'a été mise en évidence.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie à dose unique, toxicologie en administration répétée, des fonctions de reproduction et de développement et de la fertilité mâle n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal.

Les études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de l'idursulfase dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 20
Chlorure de sodium
Phosphate disodique heptahydraté
Phosphate monosodique monohydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

On a montré que la stabilité chimique et physique du produit dilué est de 8 heures à 25°C.

Après dilution

Du point de vue de la sécurité microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur devient responsable de l'estimation de la durée et des conditions de conservation du produit. Sa conservation ne devra cependant pas excéder les 24 heures entre 2 et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 5 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle recouvert de résine fluorée) scellé par un opercule muni d'une capsule bleue de type flip-off. Chaque flacon contient 3 ml de solution à diluer pour perfusion.

Boîtes de 1, 4 et 10 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Chaque flacon d'Elaprase est destiné à une administration unique et contient 6 mg d'idursulfase dans 3 ml de solution. Elaprase s'utilise en perfusion intraveineuse : il doit être dilué dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) avant emploi. Il est recommandé d'administrer le volume total de la perfusion en utilisant un filtre en ligne de 0,2 µm. Elaprase ne doit pas être administré avec d'autres médicaments dans la même tubulure de perfusion.

- Le nombre de flacons à diluer doit être déterminé en fonction du poids du patient et de la dose recommandée de 0,5 mg/kg.
- La solution dans les flacons ne doit pas être utilisée en cas de décoloration ou de présence de particules. Ne pas agiter la solution.
- Le volume d'Elaprase calculé doit être prélevé à partir du nombre approprié de flacons.
- Le volume total nécessaire d'Elaprase doit être dilué dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %). Il est impératif de s'assurer de la stérilité des solutions reconstituées car Elaprase ne contient ni conservateur ni agent bactériostatique. Respecter les conditions d'asepsie. Après dilution, mélanger doucement la solution. Ne pas agiter.

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

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlande
medinfoEMEA@takeda.com

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

EU/1/06/365/001-003

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

Date de première autorisation : 8 janvier 2007

Date de dernier renouvellement : 9 septembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE
BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA
LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES
POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES
EXCEPTIONNELLES**

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

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Shire (TK3)
205 Alewife Brook Parkway
Cambridge, MA 02138
États-Unis

Shire
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlande

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
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 DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (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 MÉDICAMENT

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Obligation spécifique 1 – l'étude HOS (<i>Hunter Outcome Survey</i>) : les données disponibles et les mises à jour devront être soumises dans le cadre des réévaluations annuelles	au 31 mars de chaque année
<p>Obligation spécifique 5 – une évaluation à long terme des critères d'évaluation clinique principalement grâce à l'étude HOS. Ces données seront réévaluées tous les ans et les résultats seront rapportés et discutés au cours des réévaluations annuelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluation à long terme de la morbidité pulmonaire (par ex. incidence des infections, état de la fonction pulmonaire) et de la mortalité pulmonaire - Évaluation à long terme de la morbidité cardiovasculaire (par ex. incidence des événements et données échocardiographiques, si disponibles) et de la mortalité cardiovasculaire - Évaluation à long terme du profil d'excrétion urinaire des GAG - Évaluation à long terme de la concentration en anticorps, de leur isotype et de leur corrélation aux autres paramètres thérapeutiques 	

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Elaprase 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion
idursulfase

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

Chaque flacon contient 6 mg d'idursulfase. Chaque ml contient 2 mg d'idursulfase.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Polysorbate 20
Chlorure de sodium
Phosphate disodique heptahydraté
Phosphate monosodique monohydraté
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

3 ml

4 x 3 ml

10 x 3 ml

6 mg/3 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

À usage unique exclusivement
Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler

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

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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlande

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

EU/1/06/365/001
EU/1/06/365/002
EU/1/06/365/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

FLACON

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

Elaprase 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion
idursulfase
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6 mg/3 ml

6. AUTRES

À conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Elaprase 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion idursulfase

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

Veillez lire attentivement cette notice avant 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

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

1. Qu'est-ce que Elaprase et dans quel cas est-il utilisé ?

Elaprase est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif chez les patients pédiatriques et adultes présentant un syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type II) lorsque la concentration de l'enzyme iduronate-2-sulfatase dans l'organisme est inférieure à la normale, et contribue à améliorer les symptômes de la maladie. Dans le syndrome de Hunter, un glucide appelé glycosaminoglycane (lequel est métabolisé par l'organisme en temps normal) n'est pas dégradé par l'organisme et s'accumule lentement au sein de divers organes. Cette lente accumulation, entraînant un fonctionnement anormal des cellules concernées, est responsable de troubles au niveau de divers organes et peut mener à une destruction des tissus et à un dysfonctionnement et une insuffisance des organes. Les organes dans lesquels le glycosaminoglycane s'accumule en général sont la rate, le foie, les poumons, le cœur et le tissu conjonctif. Chez certains patients, le glycosaminoglycane s'accumule également dans le cerveau. Elaprase contient une molécule appelée idursulfase qui se substitue à l'enzyme déficitaire, afin de décomposer le glucide en question.

Un traitement enzymatique substitutif est généralement un traitement administré sur le long terme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Elaprase ?

N'utilisez jamais Elaprase

- si vous avez présenté des réactions allergiques sévères ou engageant le pronostic vital, à l'idursulfase ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) et que ces réactions ne peuvent être contrôlées par un traitement médical approprié.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser ce médicament.

Si vous suivez un traitement par Elaprase, il est possible que la perfusion déclenche certains effets indésirables (pendant ou suite à la perfusion) (voir la rubrique 4 – *Quels sont les effets indésirables éventuels*). Les symptômes les plus fréquents sont : démangeaisons, éruption cutanée, urticaire, fièvre, maux de tête, augmentation de la pression sanguine et bouffées congestives (rougeurs). La plupart du temps, il est tout de même possible de continuer à recevoir ce médicament malgré l'apparition de tels symptômes. En cas d'effet indésirable de type allergique suite à l'administration de ce médicament, contactez immédiatement votre médecin. Il est possible que celui-ci décide de vous donner des médicaments supplémentaires, comme des antihistaminiques ou des corticostéroïdes afin de traiter l'allergie et éviter l'apparition d'autres réactions de type allergique.

En cas de réactions allergiques sévère, votre médecin stoppera immédiatement la perfusion et vous administrera un traitement approprié. Une hospitalisation pourra être envisagée.

La nature de votre génotype (l'information génétique de tous les gènes actifs dans les cellules humaines, qui détermine les caractéristiques individuelles particulières d'une personne) peut avoir une influence sur votre réponse au traitement par ce médicament, ainsi que sur le risque de développer des anticorps et de présenter des effets indésirables liés à la perfusion. Dans certains cas, des anticorps appelés « anticorps neutralisants » peuvent se former, ce qui peut diminuer l'activité d'Elaprase et votre réponse au traitement. Les effets à plus long terme du développement d'anticorps sur la réponse au traitement n'ont pas été établis. Pour plus d'informations, adressez-vous à votre médecin.

Tenir un registre

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, il est fortement recommandé que votre professionnel de santé enregistre le nom et le numéro de lot du produit administré, à vous ou à votre enfant. Vérifiez auprès de votre professionnel de santé en cas de doute.

Autres médicaments et Elaprase

Il n'y a aucune interaction médicamenteuse connue avec ce médicament.

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

Grossesse et allaitement

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Elaprase contient du sodium

Ce médicament contient 11,1 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser Elaprase ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Ce médicament vous sera administré sous le contrôle d'un médecin ou d'un(e) infirmier/ère expérimentés dans le traitement du syndrome de Hunter ou d'autres maladies métaboliques héréditaires.

La dose recommandée à perfuser est de 0,5 mg (un demi-milligramme) pour chaque kg de votre poids.

Elaprase doit être dilué dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) avant utilisation. Une fois dilué, ce médicament est administré par perfusion dans une veine (goutte à goutte). La perfusion dure normalement entre 1 et 3 heures et doit être renouvelée chaque semaine.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La posologie recommandée d'Elaprase chez l'enfant et l'adolescent est identique à celle de l'adulte.

Si vous avez utilisé plus d'Elaprase que vous n'auriez dû

En cas de surdosage avec ce médicament, consultez votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser Elaprase

Si vous avez manqué une perfusion d'Elaprase, contactez votre médecin.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

La plupart des effets indésirables sont d'intensité légère à modérée et sont liés à la perfusion. Certains effets indésirables peuvent néanmoins être graves. Au cours du temps, le nombre de ces réactions associées à la perfusion diminue.

Si vous avez des difficultés à respirer, avec ou sans coloration bleue de la peau, contactez votre médecin immédiatement et demandez une assistance médicale immédiate.

Les effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 patient sur 10) sont :

- Maux de tête
- Bouffées congestives (rougeurs)
- Difficulté à respirer, respiration sifflante
- Douleurs abdominales, nausées, vomissements, selles fréquentes et/ou molles
- Douleurs thoraciques (dans la poitrine)
- Urticaire, éruption cutanée, démangeaisons, rougeur de la peau
- Fièvre
- Réaction en relation avec la perfusion (voir la rubrique intitulée « Avertissements et précautions »)

Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) sont :

- Sensations vertigineuses, tremblements
- Accélération du rythme cardiaque, rythme cardiaque irrégulier, coloration bleue de la peau

- Augmentation de la pression sanguine, diminution de la pression sanguine,
- Difficulté à respirer, toux, faible oxygénation du sang
- Gonflement de la langue, indigestion
- Douleurs dans les articulations
- Gonflement au site de perfusion, gonflement des extrémités, gonflement du visage

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) sont :

- Augmentation de la fréquence respiratoire

Effets indésirables dont la fréquence est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Réactions allergiques graves

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Elaprase

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 et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

Ne pas congeler.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez une décoloration ou la présence de particules étrangères.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Elaprase :

La substance active d'Elaprase est l'idursulfase, une forme de l'enzyme humaine iduronate-2-sulfatase. L'idursulfase est produite par génie génétique sur une lignée cellulaire humaine (c'est-à-dire introduction, dans un laboratoire, de matériel génétique dans des cellules humaines afin qu'elles produisent la protéine recherchée).

Chaque flacon d'Elaprase contient 6 mg d'idursulfase. Chaque ml contient 2 mg d'idursulfase.

Les autres composants sont : polysorbate 20, chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, phosphate monosodique monohydraté et eau pour préparations injectables.

Qu'est ce qu'Elaprase et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est une solution à diluer pour perfusion. Il est fourni dans un flacon en verre et se présente sous la forme d'une solution incolore, transparente à légèrement opalescente.

Chaque flacon contient 3 ml de solution à diluer pour perfusion.

Elaprase est disponible dans des boîtes contenant 1, 4 ou 10 flacons. 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

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlande

Fabricant

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlande

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
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

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

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

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 :

Instructions concernant l'utilisation, la manipulation et l'élimination du produit

1. Calculer la dose totale à administrer et le nombre de flacons d'Elaprase nécessaires.
2. Diluer le volume total d'Elaprase solution à diluer pour perfusion nécessaire dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %). Il est recommandé d'administrer le volume total de la perfusion en utilisant un filtre en ligne de 0,2 µm. Il est impératif de s'assurer de la stérilité des solutions reconstituées car Elaprase ne contient ni conservateur ni agent bactériostatique. Respecter les conditions d'asepsie. Après dilution, mélanger doucement la solution. Ne pas agiter.
3. Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules ou de décoloration avant emploi. Ne pas agiter.
4. Il est recommandé de procéder à l'administration aussi vite que possible. On a montré que la stabilité chimique et physique de la solution diluée était de 8 heures à 25°C.
5. Elaprase ne doit pas être administré de manière concomitante avec d'autres médicaments sur la même ligne de perfusion intraveineuse.
6. Solution à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.