

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cerezyme 400 Unités Poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 400 unités* d'imiglucérase**.

Après reconstitution, la solution contient 40 unités (environ 1,0 mg) d'imiglucérase par ml (400 U/10 ml). Chaque flacon doit être à nouveau dilué avant utilisation (voir rubrique 6.6).

* 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.

** L'imiglucérase est une forme modifiée de la β -glucosidase acide humaine ; c'est une protéine recombinante obtenue à partir d'une culture de cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO), avec modification du mannose afin de cibler les macrophages.

Excipients à effet notoire :

Chaque flacon contient 41 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'utilisation de Cerezyme (imiglucérase) est indiquée comme traitement enzymatique substitutif au long cours chez des patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Gaucher non neuronopathique (type 1) ou neuronopathique chronique (type 3) et présentant 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
- Thrombocytopénie
- 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

La prise en charge de la maladie de Gaucher doit être effectuée par un médecin ayant l'expérience de cette maladie.

Posologie

En raison de l'hétérogénéité et de la nature multisystémique de la maladie de Gaucher, la posologie doit être adaptée à chaque patient après un bilan clinique exhaustif. Dès que la réponse de chaque patient concernant l'ensemble des manifestations cliniques observées est clairement établie, la posologie et la fréquence d'administration peuvent être ajustées afin de maintenir les paramètres cliniques optimaux déjà atteints ou d'améliorer ceux qui n'auraient pas encore été normalisés.

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 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. La fréquence habituelle d'administration est d'une perfusion toutes les 2 semaines ; c'est pour ce schéma d'administration que l'on dispose du plus grand nombre d'informations.

Population pédiatrique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour la population pédiatrique.

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

Mode d'administration

Après reconstitution et dilution, la préparation est administrée par perfusion intraveineuse. Les premières perfusions de Cerezyme devront être administrées à un débit ne dépassant pas 0,5 unité par kg de poids corporel par minute. Pour les perfusions suivantes, la vitesse de perfusion pourra être augmentée sans dépasser 1 unité par kg de poids corporel par minute. Toute augmentation de la vitesse de perfusion devra être effectuée sous le contrôle d'un professionnel de santé.

L'administration de Cerezyme à domicile peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions après plusieurs mois de traitement. La décision de passer au traitement à domicile doit être prise après évaluation et recommandation par le médecin traitant. L'administration de Cerezyme effectuée par le patient ou le soignant à domicile nécessite une formation délivrée par un professionnel de santé en milieu hospitalier. Le patient ou le soignant apprendra la technique de perfusion et la tenue d'un carnet de traitement. Les patients qui présentent des effets indésirables durant la perfusion doivent immédiatement **interrompre la perfusion** et consulter un professionnel de santé. Les perfusions suivantes pourront nécessiter une administration en milieu hospitalier. La dose et la vitesse de perfusion doivent rester constantes à domicile et ne doivent pas être modifiées sans la supervision d'un professionnel de santé.

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

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Les données actuelles obtenues par un test ELISA et confirmées par radioimmunoprécipitation suggèrent que des anticorps anti-imiglucérase de type IgG sont synthétisés au cours de la première année de traitement par Cerezyme chez 15% environ 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'imiglucérase chez les patients suspectés d'avoir une réponse diminuée au traitement.

Les patients qui possèdent des anticorps anti-imiglucérase ont un risque accru de réaction d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8). Si un patient présente des réactions évoquant une hypersensibilité, il est conseillé de procéder ultérieurement à la recherche d'anticorps anti-imiglucérase. Comme pour n'importe quel produit protéique administré par voie intraveineuse, de graves réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles mais peu fréquentes. Si de telles réactions surviennent, il est recommandé d'interrompre immédiatement la perfusion de Cerezyme et d'instaurer un traitement médical approprié. Les normes médicales actuelles relatives au traitement d'urgence doivent être respectées.

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

Réactions associées à la perfusion (RAP)

Les réactions associées à la perfusion (RAP) telles que l'angioedème, le prurit, l'éruption cutanée, l'urticaire, la gêne thoracique, les frissons, la fatigue, la sensation de brûlure au site de perfusion, la gêne au site de perfusion, le gonflement au site de perfusion, la fièvre et l'hypertension transitoire ont été observées chez des patients traités par imiglucérase (voir rubrique 4.8).

Une attention particulière doit être accordée à l'état clinique du patient avant l'administration de Cerezyme.

Des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes peuvent être administrés pour prévenir ou réduire les RAP. Cependant, des RAP peuvent toujours survenir chez les patients après avoir reçu un prétraitement. Si des RAP légères ou modérées surviennent malgré le prétraitement, la diminution du débit de perfusion ou l'arrêt temporaire de la perfusion peut améliorer les symptômes. En cas de RAP sévères, l'arrêt immédiat de l'administration de Cerezyme doit être envisagé et un traitement médical approprié doit être initié. Les bénéfices et les risques de la réadministration de Cerezyme après des RAP sévères doivent être pris en considération (voir rubrique 4.8).

Sodium

Ce médicament contient 41 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2 % de l'apport alimentaire journalier maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte. Il est administré sous forme de solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). Les patients suivant un régime contrôlé en sodium doivent en tenir compte.

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 n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles se limitent à 150 observations de femmes exposées à Cerezyme au cours de la grossesse (principalement basées sur les déclarations spontanées et la revue de la littérature) et suggèrent que le traitement par Cerezyme est bénéfique pour contrôler la maladie de Gaucher sous-jacente au cours de la grossesse. De plus, ces données n'indiquent pas de foetotoxicité malformative avec Cerezyme, bien que le niveau de preuve statistique soit faible. De rares cas de mort fœtale ont été rapportés, sans qu'il n'ait pu être clairement établi si ces décès étaient liés à l'utilisation de Cerezyme ou à la maladie de Gaucher sous-jacente.

Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer les effets de Cerezyme sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement postnatal. On ignore si le fœtus est exposé à Cerezyme par un passage trans-placentaire.

Chez les femmes enceintes atteintes de la maladie de Gaucher et chez celles qui envisagent une grossesse, le rapport bénéfice/risque doit être évalué au cas par cas. Les patientes atteintes de la maladie de Gaucher et qui débutent une grossesse peuvent traverser une période de majoration de l'activité de la maladie durant la grossesse et la période du post-partum. Ceci inclut une augmentation du risque des manifestations osseuses, une exacerbation des cytopénies, des hémorragies et une augmentation du besoin transfusionnel. La grossesse et l'allaitement sont connus pour avoir un impact sur l'homéostasie du calcium maternel et pour accélérer le renouvellement du tissu osseux. Cela peut contribuer à l'importance de l'atteinte osseuse de la maladie de Gaucher.

Il doit être conseillé aux femmes non traitées de débuter un traitement avant la grossesse afin d'optimiser leur état de santé. Chez les femmes traitées par Cerezyme, la poursuite du traitement tout au long de la grossesse doit être envisagée. Une surveillance étroite de la grossesse et des manifestations cliniques de la maladie de Gaucher est nécessaire afin d'adapter la posologie aux besoins de chaque patiente et à la réponse thérapeutique.

Allaitement

On ignore si la substance active est excrétée dans le lait maternel. Toutefois, il est probable que l'enzyme soit assimilée par le tractus gastro-intestinal de l'enfant.

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

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

4.8 Effets indésirables

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par système-organe-classe et fréquence (fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Indéterminé
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses, céphalées, paresthésie		
Affections cardiaques		Tachycardie, cyanose		
Affections vasculaires		Bouffées congestives, hypotension		Hypertension transitoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, toux			
Affections gastro-intestinales		Vomissements, nausées, crampes abdominales, diarrhée		
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité		Réactions anaphylactoïdes	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, angio-œdème, prurit, rash			
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, dorsalgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Gêne au site de perfusion, brûlure au site de perfusion, gonflement au site de perfusion, abcès stérile au site d'injection, gêne thoracique, fièvre, frissons, fatigue		

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité (incluant l'anaphylaxie)

Des signes évocateurs d'une hypersensibilité ont été observés chez environ 3% de l'ensemble des patients. L'apparition de symptômes tels que paresthésie, tachycardie, cyanose, bouffées congestives, hypotension, dyspnée, toux, urticaire/angioœdème, prurit, éruption cutanée, douleur dorsale et gêne thoracique sont apparus pendant ou peu après les perfusions (voir section 4.4).

Réactions associées à la perfusion

Les réactions associées à la perfusion (RAP) telles que l'angioedème, le prurit, l'éruption cutanée, l'urticaire, la gêne thoracique, les frissons, la fatigue, la sensation de brûlure au site de perfusion, la gêne au site de perfusion, le gonflement au site de perfusion, la fièvre et l'hypertension transitoire ont été observées chez des patients traités par imiglucérase (voir rubrique 4.4).

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

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Une posologie maximale de 240 U/kg de poids corporel une fois toutes les deux semaines a été administrée à certains patients.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

La maladie de Gaucher est une maladie métabolique rare génétique autosomique récessive qui résulte d'un déficit enzymatique lysosomal en β glucosidase acide. Cette enzyme clive le glucosylcéramide, un composant clé de la structure lipidique des membranes cellulaires, en glucose et céramide. La dégradation du glucosylcéramide étant insuffisante chez les personnes atteintes de la maladie de Gaucher, le substrat s'accumule en grandes quantités dans les lysosomes des macrophages ("cellules de Gaucher"), responsables d'une atteinte secondaire généralisée.

Les cellules de Gaucher sont préférentiellement localisées dans le foie, la rate et la moelle osseuse et parfois, dans les poumons, les reins et l'intestin. Cliniquement, la maladie de Gaucher a une expression phénotypique hétérogène. Les manifestations les plus fréquentes de la maladie sont l'hépto-splénomégalie, la thrombocytopénie, l'anémie et les atteintes osseuses. Ces dernières sont souvent les manifestations cliniques les plus handicapantes et invalidantes de la maladie de Gaucher. Ces atteintes osseuses peuvent se manifester par une infiltration médullaire, une ostéonécrose, des douleurs et des crises osseuses, une ostéopénie et une ostéoporose, des fractures pathologiques et un retard de croissance. La maladie de Gaucher est associée à une augmentation de la production de glucose et à une augmentation du métabolisme basal, pouvant contribuer à la fatigue et à la cachexie. Les patients atteints de la maladie de Gaucher peuvent également présenter une faible capacité de réponse inflammatoire. En outre, la maladie de Gaucher a été associée à un risque accru d'anomalies des immunoglobulines, telles qu'une hyperimmunoglobulinémie, une gammopathie polyclonale, une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) ou un myélome multiple. L'histoire naturelle de la maladie de Gaucher est habituellement marquée par une aggravation progressive, avec le risque d'apparition de complications irréversibles de plusieurs organes au cours du temps. Les manifestations cliniques de la maladie de Gaucher peuvent affecter la qualité de vie. La maladie de Gaucher est associée à une augmentation de la morbidité et à une mortalité précoce. Les signes et symptômes observés dans l'enfance sont généralement le reflet d'une forme plus grave. Chez les enfants, la maladie de Gaucher peut notamment se traduire par un retard de croissance ou de puberté.

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication connue de la maladie de Gaucher. Les patients ayant subi une splénectomie présentent un risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire.

Dans la plupart des cas, le traitement par Cerezyme réduit le recours à la splénectomie. De plus, un traitement précoce par Cerezyme réduit le risque de survenue d'hypertension artérielle pulmonaire. Il est recommandé de rechercher systématiquement la présence éventuelle d'une hypertension artérielle pulmonaire au cours du suivi du patient. Les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire devront recevoir des doses de Cerezyme permettant de contrôler la maladie de Gaucher sous-jacente et l'adjonction de traitements spécifiques devra être discutée.

Effets pharmacodynamiques

L'imiglucérase (β -glucosidase acide recombinante ciblée sur le macrophage) remplace l'activité de l'enzyme déficiente en hydrolysant le glucosylcéramide, corrigeant ainsi la physiopathologie initiale et prévenant l'apparition d'une pathologie secondaire. Cerezyme réduit la taille de la rate et du foie, améliore ou normalise la thrombocytopénie et l'anémie, améliore ou normalise la densité minérale osseuse et l'infiltration médullaire, et réduit ou élimine les douleurs osseuses et les crises osseuses. De plus, Cerezyme corrige le niveau du métabolisme basal. Par ailleurs, Cerezyme a montré qu'il améliorerait à la fois les aspects mentaux et physiques de la qualité de vie chez les personnes atteintes de la maladie de Gaucher. Cerezyme diminue la chitotriosidase, un biomarqueur de l'accumulation de glucosylcéramide dans les macrophages et de la réponse au traitement. Chez les enfants, Cerezyme a montré qu'il permettait le développement normal de la puberté et la reprise de la croissance, permettant d'atteindre une taille et une densité minérale osseuse normales à l'âge adulte.

Efficacité et sécurité cliniques

La réponse au traitement par Cerezyme dépend de la dose administrée. En règle générale, des améliorations peuvent être observées bien plus rapidement au niveau des différents appareils se caractérisant par une vitesse de renouvellement élevée, tels que le compartiment hématologique, qu'au niveau des compartiments organiques ayant une vitesse de renouvellement plus lente, tels que le compartiment osseux.

L'analyse du Registre Gaucher ICGG effectuée sur une large cohorte de patients (n=528) atteints de la maladie de Gaucher de type 1 a montré un effet dépendant de la durée d'administration et de la dose de Cerezyme au niveau des paramètres hématologiques et viscéraux (taux de plaquettes, concentration d'hémoglobine, volume de la rate et du foie) à des posologies de 15, 30 et 60 U/kg de poids corporel une fois toutes les deux semaines. Les patients ayant reçu 60 U/kg de poids corporel une fois toutes les 2 semaines ont montré une amélioration plus rapide et un effet thérapeutique maximal plus important que les patients ayant reçu des doses inférieures.

Similairement, lors d'une analyse du Registre Gaucher ICGG sur la densité minérale osseuse déterminée par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) chez 342 patients après 8 années de traitement, une densité minérale osseuse normale a été atteinte à une posologie de Cerezyme de 60 U/kg de poids corporel une fois toutes les 2 semaines, mais pas aux posologies inférieures de 15 ou 30 U/kg de poids corporel une fois toutes les 2 semaines (Wenstrup et al, 2007).

Lors d'une étude comparant 2 cohortes de patients traités avec une posologie médiane de 80 U/kg de poids corporel administrée toutes les 4 semaines ou une posologie médiane de 30 U/kg de poids corporel administrée toutes les 4 semaines, parmi les patients présentant un score d'infiltration médullaire ≥ 6 , un plus grand nombre de patients appartenant à la cohorte recevant la posologie la plus élevée (33 % ; n=22) a vu son atteinte de la moelle osseuse diminuer de 2 points après 24 mois de traitement par Cerezyme, comparé à la cohorte recevant la posologie la plus faible (10 % ; n=13) (De Fost et al, 2006).

Le traitement par Cerezyme à une posologie de 60 U/kg de poids corporel administrée une fois toutes les 2 semaines, a montré une réduction des douleurs osseuses dès 3 mois de traitement, une diminution des crises osseuses dans les 12 mois ainsi qu'une amélioration de la densité minérale osseuse après 24 mois de traitement (Sims et al., 2008).

La fréquence habituelle d'administration est d'une perfusion toutes les 2 semaines (voir rubrique 4.2). Un traitement de maintenance toutes les 4 semaines à la même posologie cumulée que la posologie bimensuelle a été étudié chez des patients adultes présentant une maladie de Gaucher de type 1 résiduelle stabilisée. Les modifications des valeurs basales des taux d'hémoglobine et de plaquettes, des volumes

du foie et de la rate, des crises osseuses, et de la maladie osseuse constituaient un critère composite prédéfini ; l'atteinte ou le maintien des objectifs thérapeutiques établis dans le cadre de la maladie de Gaucher pour les paramètres hématologiques et viscéraux constituaient un critère supplémentaire. Soixante trois pour cent des patients traités toutes les 4 semaines et 81% des patients traités toutes les deux semaines ont atteint le critère composite au 24^{ème} mois ; la différence n'était pas statistiquement significative (-0,357, 0,058 pour un intervalle de confiance de 95%). Quatre vingt neuf pour cent des patients traités toutes les 4 semaines et 100% des patients traités toutes les 2 semaines ont atteint le critère basé sur les objectifs thérapeutiques; la différence n'était pas statistiquement significative, (-0,231, 0,060 pour un intervalle de confiance de 95%). Une fréquence de perfusion toutes les 4 semaines peut représenter une option thérapeutique chez certains patients adultes présentant une maladie de Gaucher de type 1 résiduelle stabilisée, cependant les données cliniques sont limitées.

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 neuronopathiques 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 $\pm$ DS : $14,5 \pm 4,0$ ml/min/kg). Le volume de distribution corrigé pour le poids s'est situé entre 0,09 et 0,15 l/kg (moyenne $\pm$ DS : $0,12 \pm 0,02$ 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 préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique ou répétée, et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol,
citrate de sodium (pour ajuster le pH),
acide citrique monohydraté (pour ajuster le pH),
polysorbate 80.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts :

3 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'assurer, 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 au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Un 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.

Présentations : 1, 5 ou 25 flacons par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque flacon de Cerezyme est réservé à un usage unique.

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 6,2 environ.

Après reconstitution, un liquide clair et incolore, dépourvu de matière étrangère, est obtenu. La solution reconstituée doit ensuite être diluée. 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 (équivalant à 400 unités) de chaque flacon. Prélever 10,0 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.

Administration

Il est recommandé d'administrer la solution diluée à travers un filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéinique afin de retenir toutes les particules de protéines, ce qui n'entraînera pas de perte de l'activité de l'imiglucérase. 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 MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/053/003

EU/1/97/053/004

EU/1/97/053/005

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

Date de première autorisation : 17 Novembre 1997

Date du dernier renouvellement : 17 Septembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance d'origine biologique

Resilience US, Inc., 500 Soldiers Field Road, Allston, MA 02134, Etats-Unis
Lonza Biologics Inc., 101 International Drive, Portsmouth, NH 03801, Etats-Unis
Genzyme Corporation 8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue, Framingham, MA 01701, United States

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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 réalise 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.

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

Le matériel éducationnel pour l'utilisation de Cerezyme en perfusion à domicile, comprend :

- Un Guide à l'attention des patients atteints de la maladie de Gaucher recevant leurs perfusions à domicile
- Un Guide à l'attention des professionnels de santé traitant des patients atteints de la maladie de Gaucher

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR (1 FLACON, 5 FLACONS, 25 FLACONS)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Cerezyme 400 Unités Poudre pour solution à diluer pour perfusion
imiglucérase

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque flacon contient 400 unités d'imiglucérase.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol, citrate de sodium, acide citrique monohydraté et polysorbate 80.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion.
5 flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion.
25 flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Usage unique.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

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

Toute solution reconstituée mais non utilisée doit être éliminée.

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

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

12. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/053/003	1 flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion
EU/1/97/053/004	5 flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion
EU/1/97/053/005	25 flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cerezyme 400 U

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

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

ETIQUETTE/FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Cerezyme 400 Unités Poudre pour solution à diluer pour perfusion
imiglucérase

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Chaque flacon contient 400 unités d'imiglucérase.

6. AUTRES

Sanofi B.V. – Pays-Bas

A conserver au réfrigérateur

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Cerezyme 400 Unités Poudre pour solution à diluer pour perfusion Imiglucérase

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

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

Que contient cette notice ? :

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

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

Cerezyme contient la substance active imiglucérase, et est utilisé pour traiter les patients chez qui un diagnostic de maladie de Gaucher de type 1 ou de type 3 a été établi et qui présentent des signes de la maladie tels que : anémie (diminution du nombre des globules rouges), tendance à saigner facilement (liée à une diminution du nombre de plaquettes, un type de cellule sanguine), augmentation de volume de la rate ou du foie, troubles osseux.

Les personnes atteintes de maladie de Gaucher ont de faibles taux d'une enzyme appelée β -glucosidase acide. Cette enzyme aide le corps à contrôler les taux de glucosylcéramide. Le glucosylcéramide est une substance naturelle du corps, qui est constituée de sucre et de graisse. Dans la maladie de Gaucher, les taux de glucosylcéramide peuvent être trop élevés.

Cerezyme est une enzyme artificielle appelé Imiglucérase, capable de remplacer l'enzyme naturelle, la β -glucosidase acide qui est absente ou insuffisamment active chez les patients atteints de maladie de Gaucher.

Les informations contenues dans cette notice concernent tous les groupes de patients, y compris les enfants, les adolescents, les adultes et les personnes âgées.

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

N'utilisez jamais Cerezyme

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Cerezyme :

- si vous êtes traité(e) par Cerezyme, vous pouvez présenter des réactions associées à la perfusion (RAP) ou une réaction allergique pendant que vous recevez le médicament ou peu de temps

après. Les RAP ou la réaction allergique correspondent à tout effet indésirable survenant pendant la perfusion ou jusqu'à la fin de la journée de la perfusion (voir rubrique 4) Si vous présentez ce type de réaction, **avertissez immédiatement votre médecin**. Il pourrait être nécessaire de vous administrer des médicaments supplémentaires pour prévenir l'apparition de telles réactions. Ce dernier pourra effectuer des tests afin de déterminer si vous êtes allergique à l'igluccérase.

- certains patients atteints de maladie de Gaucher ont une pression artérielle élevée dans les poumons (hypertension pulmonaire). Sa cause n'est pas toujours connue, mais ce phénomène peut être dû à des problèmes au niveau du cœur, des poumons ou du foie. Ceci peut apparaître que le patient soit traité ou non par Cerezyme. Mais, si vous souffrez d'un quelconque **essoufflement**, avertissez votre médecin.

Autres médicaments et Cerezyme

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

Ne mélangez pas Cerezyme avec d'autres médicaments dans le même flacon de perfusion (goutte-à-goutte).

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 à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Cerezyme doit être utilisé avec prudence pendant la grossesse et l'allaitement.

Cerezyme contient du sodium

Ce médicament contient 41 mg de sodium (principal composant du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Il est administré sous forme de solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Ceci doit être pris en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

3. Comment utiliser Cerezyme

Instructions d'utilisation adéquate

Cerezyme est administré par goutte-à-goutte dans une veine (par perfusion intraveineuse).

Il est fourni sous forme de poudre, qui doit être mélangée à de l'eau stérile avant administration.

Cerezyme ne peut être utilisé que sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie de Gaucher. Votre médecin peut juger que vous pouvez être traité à domicile à condition de remplir certains critères. Veuillez contacter votre médecin si vous souhaitez être traité à domicile.

Vous allez recevoir une dose adaptée à vos besoins. Votre médecin prendra en compte la sévérité de vos symptômes et d'autres facteurs en vue d'établir la posologie. La dose recommandée est de 60 unités/kg de poids corporel administrée une fois toutes les 2 semaines.

Votre médecin effectuera une surveillance étroite de votre réponse au traitement et pourra modifier votre dose (en l'augmentant ou en la diminuant) jusqu'à ce qu'il estime que la dose la plus à même de contrôler vos symptômes a été obtenue.

Dès que cette dose aura été établie, votre médecin continuera à surveiller votre réponse pour s'assurer que vous utilisez la dose adéquate. Cette surveillance aura lieu tous les 6 à 12 mois.

Il n'existe aucune information sur les effets de Cerezyme sur les symptômes céphaliques des patients atteints d'une maladie de Gaucher neuronopathique chronique. Il est par conséquent impossible de recommander une posologie particulière.

Le Registre International de la maladie de Gaucher (Registre ICGG)

Vous pouvez demander à votre médecin d'enregistrer vos informations de patient dans le « Registre International de la maladie de Gaucher » (Registre ICGG). Ce Registre a pour objectif d'améliorer la compréhension de la maladie de Gaucher et de vérifier à quel point le traitement enzymatique de substitution, tel que Cerezyme, fonctionne. Cela devrait conduire à l'amélioration de l'emploi sûr et efficace de Cerezyme. Vos données de patient seront enregistrées sous une forme anonyme (personne ne saura que ces informations vous concernent).

Si vous avez utilisé plus de Cerezyme que vous n'auriez dû

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Si vous oubliez d'utiliser Cerezyme

Si vous avez manqué une perfusion, veuillez contacter votre médecin.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- essoufflement
- toux
- urticaire / œdème localisé de la peau ou des muqueuses de la bouche ou de la gorge
- démangeaisons
- éruption cutanée

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- sensation vertigineuse
- maux de tête
- sensation de picotement, de piquûre, de brûlure ou d'engourdissement de la peau
- accélération du rythme cardiaque
- bleuissement de la peau
- rougeur du visage
- chute de la pression artérielle
- vomissements
- nausées
- crampes abdominales
- diarrhée
- douleurs articulaires
- gêne au site de perfusion
- brûlure au site de perfusion
- gonflement au site de perfusion
- abcès stérile au site d'injection de la perfusion
- gêne thoracique
- fièvre
- frissons
- fatigue
- mal de dos

Rare (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1000)

- Réactions anaphylactoïdes

Indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Hypertension temporaire

Certains effets indésirables ont été essentiellement observés pendant l'administration du médicament au patient ou peu après. Ceux-ci incluaient : démangeaisons, rougeur du visage, urticaire / œdème localisé de la peau ou des muqueuses de la bouche ou de la gorge, gêne respiratoire, frisson, fatigue, accélération du rythme cardiaque, bleuissement de la peau, essoufflement, sensation de picotement, de piqûre, de brûlure ou d'engourdissement de la peau, chute de la pression artérielle et mal de dos. Si vous présentez l'un de ces symptômes, **informez-en immédiatement votre médecin**. Vous aurez peut-être besoin d'autres médicaments pour éviter une réaction allergique (par exemple des antihistaminiques et/ou des corticoïdes).

Déclaration des effets indésirables

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

5. Comment conserver Cerezyme

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.

Flacons non ouverts :

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

Solution diluée :

Il est recommandé d'utiliser Cerezyme immédiatement après l'avoir mélangé à de l'eau stérile. La solution mélangée contenue dans le flacon ne doit pas être conservée. Elle doit être diluée rapidement dans une poche à perfusion ; seule la solution diluée peut être conservée pendant 24 heures maximum à basse température (2 – 8°C) et à l'abri de la lumière.

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 Cerezyme

- La substance active est l'imiglucérase. L'imiglucérase est une forme modifiée de l'enzyme humaine β -glucosidase acide obtenue par la technologie de l'ADN recombinant. Un flacon contient 400 unités d'imiglucérase. Après reconstitution, la solution contient 40 unités d'imiglucérase par ml.
- Les autres composants sont : mannitol, citrate de sodium, acide citrique monohydraté et polysorbate 80

Comment se présente Cerezyme et contenu de l'emballage extérieur

Cerezyme 400 Unités, est présenté sous la forme d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion (dans une présentation de 1, 5 ou 25 flacons). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Cerezyme est fourni sous la forme d'une poudre blanche à blanchâtre. Après reconstitution, un liquide limpide et incolore, dépourvu de matière étrangère, est obtenu. La solution reconstituée doit ensuite être diluée.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien/ Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 1600

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska

Sanofi sp. z o.o.

Tel: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le:

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Mode d'emploi - reconstitution, dilution et administration

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).

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

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 6,2 environ.

Après reconstitution, un liquide clair et incolore, dépourvu de matière étrangère, est obtenu. La solution reconstituée doit ensuite être diluée. 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 10,0 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.

Administration

Il est recommandé d'administrer la solution diluée à travers un filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéinique afin de retenir toutes les particules de protéines, ce qui n'entraînera pas de perte de l'activité de l'imiglucérase. 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.