

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Naglazyme 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 1 mg de galsulfase. Un flacon de 5 ml contient 5 mg de galsulfase.

La galsulfase est une forme recombinante de la N-acétylgalactosamine 4-sulfatase humaine, produite par la technique de l'ADN recombinant sur cultures cellulaires de mammifères (cellules d'ovaire de hamster chinois, CHO).

Excipients

Chaque flacon de 5 ml contient 0,8 mmol (18,4 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Naglazyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI ; déficit en N-acétylgalactosamine 4-sulfatase ; syndrome de Maroteaux-Lamy) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Comme pour toutes les pathologies lysosomales génétiques, il est primordial, notamment dans les formes sévères, d'instaurer le traitement le plus tôt possible, avant l'apparition de manifestations cliniques irréversibles de la maladie.

Le traitement par Naglazyme doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de MPS VI ou d'une autre maladie métabolique héréditaire.

L'administration de Naglazyme doit être effectuée dans un cadre clinique approprié, avec facilité d'accès au matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales.

Posologie

Le schéma posologique recommandé pour la galsulfase est de 1 mg/kg de poids corporel, administré une fois par semaine, par perfusion intraveineuse de 4 heures.

Population particulières

Sujets âgés

L'efficacité et la tolérance de Naglazyme chez les patients de plus de 65 ans n'ont pas été établies et aucun autre schéma posologique ne peut être recommandé chez ces patients.

Insuffisants rénaux et hépatiques

L'efficacité et la tolérance de Naglazyme chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été évaluées (voir rubrique 5.2) et aucun autre schéma posologique ne peut être recommandé chez ces patients.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune donnée indiquant que l'administration de Naglazyme aux enfants doit faire l'objet de considérations particulières. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1.

Mode d'administration

Le débit de perfusion initial est réglé de façon à perfuser environ 2,5 % du volume total de solution pendant la première heure, le volume restant (environ 97,5 %) étant administré au cours des 3 heures suivantes.

L'utilisation de poches de perfusion de 100 ml peut être envisagée chez les patients susceptibles de présenter une surcharge volémique et pesant moins de 20 kg ; dans ce cas, le débit de perfusion (ml/min) doit être diminué pour maintenir une durée de perfusion totale d'au moins 4 heures.

Pour des informations relatives à un prétraitement, voir rubrique 4.4 et pour un complément d'instructions, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité grave ou menaçant le pronostic vital à la substance active ou à l'un des excipients, si l'hypersensibilité ne peut être contrôlée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Prise en charge des troubles respiratoires

La prudence s'impose lors de la prise en charge et du traitement des patients ayant des troubles respiratoires : l'utilisation d'antihistaminiques ou d'autres sédatifs doit être limitée ou étroitement surveillée. L'instauration d'une ventilation en pression positive pendant le sommeil, ainsi qu'une trachéostomie potentielle dans les situations cliniques appropriées doivent aussi être envisagées.

Il faut considérer la nécessité de retarder les perfusions de Naglazyme chez les patients présentant une pathologie fébrile ou respiratoire aiguë.

Prise en charge des réactions associées aux perfusions

Des patients traités par Naglazyme ont présenté des réactions associées à la perfusion (RAP), définies comme toute réaction indésirable survenant pendant la perfusion ou avant la fin de la journée de la perfusion (voir rubrique 4.8).

D'après les données obtenues pendant les études cliniques sur Naglazyme, la majorité des patients est susceptible de produire des anticorps IgG dirigés contre la galsulfase dans les 4 à 8 semaines suivant l'instauration du traitement. Dans les études cliniques sur Naglazyme, il a généralement été possible de traiter les RAP en interrompant ou en ralentissant le débit de perfusion et en (pré-)traitant le patient par des antihistaminiques et/ou des antipyrétiques (paracétamol), permettant ainsi de poursuivre le traitement.

Comme on ne dispose que de peu d'expérience sur la reprise de traitement après une interruption prolongée, il convient d'être prudent en raison du risque théoriquement accru de réaction d'hypersensibilité.

Lors de l'administration de Naglazyme, il est recommandé d'administrer un prétraitement de spécialités pharmaceutiques (antihistaminiques avec ou sans antipyrétiques) environ 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion, pour diminuer la survenue potentielle de RAP.

En cas de RAP légères à modérées, il convient d'administrer des antihistaminiques et du paracétamol et/ou de diminuer de moitié le débit de perfusion par rapport au débit auquel sont survenus les RAP.

En cas de RAP unique et sévère, la perfusion doit être interrompue jusqu'à la disparition des symptômes et l'administration d'antihistaminiques et de paracétamol doit être envisagée. La perfusion peut ensuite être reprise, en diminuant son débit, jusqu'à une fourchette de 50 % - 25 % du débit auquel la réaction est survenue.

En cas de RAP récidivante modérée ou d'une reprise de la perfusion après l'apparition d'une RAP unique et sévère, un prétraitement doit être envisagé (antihistaminiques et paracétamol et/ou corticoïdes), ainsi qu'une diminution du débit de perfusion à 50 % - 25 % du débit auquel la réaction précédente est survenue.

Comme pour toute spécialité pharmaceutique protéique intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité sévères de type allergique sont possibles. Dans ce cas, il est recommandé d'arrêter immédiatement le traitement par Naglazyme et d'instaurer un traitement médical approprié. Les normes médicales actuelles relatives au traitement d'urgence devront être respectées. La précaution s'impose lors de la réintroduction du médicament chez les patients ayant présenté des réactions allergiques pendant la perfusion par Naglazyme. Un personnel ayant la formation voulue et le matériel pour la réanimation d'urgence (y compris de l'adrénaline) doit être disponible pendant les perfusions. En cas d'hypersensibilité grave ou pouvant menacer le pronostic vital, il est contre-indiqué de réintroduire le médicament si l'hypersensibilité n'est pas contrôlable. Voir aussi rubrique 4.3.

Compression médullaire ou cervicale

La compression médullaire/cervicale (CMC) accompagnée d'une myélopathie résultante est une complication connue et sévère qui peut être causée par la MPS VI. Au cours de la pharmacovigilance, on a rapporté la survenue ou l'aggravation d'une CMC chez des patients traités par Naglazyme, laquelle a nécessité une décompression chirurgicale. Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'une compression médullaire/cervicale (y compris les douleurs lombaires, la paralysie des membres en dessous du niveau de compression, l'incontinence urinaire et fécale) et doivent recevoir les soins cliniques appropriés.

Risque d'insuffisance cardiorespiratoire aiguë

Des précautions s'imposent lors de l'administration de Naglazyme à des patients susceptibles de présenter une surcharge volémique, notamment les patients pesant 20 kg ou moins, les patients atteints d'une maladie respiratoire sous-jacente aiguë ou les patients dont la fonction cardiaque et/ou respiratoire est compromise, en raison d'un risque d'insuffisance cardiaque congestive. Une facilité d'accès aux mesures de prise en charge médicale et de monitoring appropriées est nécessaire pendant la perfusion de Naglazyme, et certains patients peuvent nécessiter une durée d'observation prolongée en fonction de leurs besoins spécifiques (voir rubrique 4.2).

Réactions à médiation immunitaire

Des réactions à complexes de type III, y compris incluant une glomérulonéphrite membraneuse, ont été observées avec Naglazyme. En cas de réactions à médiation immunitaire, il convient d'envisager d'arrêter l'administration de Naglazyme et d'instaurer un traitement médical approprié. Les risques et

bénéfices d'une réadministration de Naglazyme après une réaction à médiation immunitaire doivent être envisagés (voir rubrique 4.2).

Régime restreint en sodium

Ce médicament contient 0,8 mmol (18,4 mg) de sodium par flacon et est administré dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (voir rubrique 6.6). A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Pour Naglazyme, il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation ou le développement embryonnaire ou fœtal (voir rubrique 5.3). Naglazyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

L'excrétion de la galsulfase dans le lait maternel n'étant pas connue, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par Naglazyme.

Fécondité

Des études sur la reproduction ont été réalisées chez le rat et le lapin à des doses ne dépassant pas 3 mg/kg/jour. Elles n'ont pas mis en évidence de troubles de la fécondité ou d'effets nocifs pour l'embryon ou le fœtus causés par Naglazyme.

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

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

4.8 Effets indésirables

En raison du faible nombre de patients inclus dans les essais cliniques, les données relatives aux événements indésirables (EI) provenant de toutes les études sur Naglazyme ont été groupées et examinées dans le cadre d'une seule analyse de la sécurité d'emploi de l'essai clinique.

Tous les patients traités par NAGLAZYME (59/59) ont rapporté au moins un événement indésirable. La majorité (42/59 soit 71 %) des patients ont présenté au moins un événement indésirable lié au médicament. Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient : pyrexie, éruption, prurit, urticaire, frissons, nausées, céphalées, douleurs abdominales, vomissements et dyspnée. Les effets indésirables sévères comprenaient : œdème laryngé, apnée, pyrexie, urticaire, détresse respiratoire, oedème de Quincke, asthme et réaction anaphylactoïde.

Des réactions associées à la perfusion, définies comme étant des réactions indésirables survenant lors des perfusions de Naglazyme, ou jusqu'à la fin du jour de la perfusion ont été observées chez 33 (56 %) des 59 patients traités par Naglazyme dans l'ensemble des cinq études cliniques. Ces réactions ont commencé précocement, dès la Semaine 1 de traitement par le médicament étudié ou plus tardivement, à la Semaine 146, et sont survenues après plusieurs perfusions, bien que pas toujours consécutives. Ces réactions se sont manifestées le plus souvent par de la pyrexie, des frissons, une éruption, une urticaire et une dyspnée. Les symptômes fréquents des réactions associées à la perfusion étaient : prurit, vomissements, douleurs abdominales, nausées, hypertension, céphalées, douleur thoracique, érythème, toux, hypotension, œdème de Quincke, difficultés respiratoires, tremblements, conjonctivite, malaise, bronchospasme et douleurs articulaires.

Les réactions indésirables liées au médicament sont répertoriées dans le tableau 1 par système organique.

Les réactions indésirables liées au médicament sont classées selon la convention MedDRA. Les réactions indésirables très fréquentes sont celles qui apparaissent dans plus d'1 cas sur 10. Les réactions fréquentes concernent 1 patient sur 100 à moins de 1 patient sur 10. Compte tenu de la faible population de patients, un événement indésirable chez un seul patient est classé comme fréquent.

Dans chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

Les événements indésirables rapportés pendant la période de pharmacovigilance sont mentionnés dans la catégorie de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Toutes études cliniques confondues, un seul cas d'apnée du sommeil a été observé.

Tableau 1 : Fréquence des événements indésirables associées à Naglazyme

Classe de système/organe MedDRA	Terme préférentiel MedDRA	Fréquence
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie, choc	Indéterminé
Infections et infestations	Pharyngite ¹ , gastroentérite ¹	Très fréquent
Affections du système nerveux	Aréflexie ¹ , céphalées	Très fréquent
	Tremblements	Fréquent
	Paresthésie	Indéterminé
Affections oculaires	Conjonctivite ¹ , opacité cornéenne ¹	Très fréquent
Affections cardiaques	Bradycardie, tachycardie, cyanose	Indéterminé
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie ¹ , trouble de l'ouïe ¹	Très fréquent
Affections vasculaires	Hypertension ¹	Très fréquent
	Hypotension	Fréquent
	Pâleur	Indéterminé
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ¹ , congestion nasale ¹	Très fréquent
	Apnée ¹ , toux, détresse respiratoire, asthme, bronchospasme	Fréquent
	Oedème laryngien, hypoxie, tachypnée	Indéterminé
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale ¹ , hernie ombilicale ¹ , vomissements, nausées	Très fréquent
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Oedème de Quinck ¹ , éruption ¹ , urticaire, prurit	Très fréquent
	Erythème	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur ¹ , douleur thoracique ¹ , frissons ¹ , malaise ¹ , pyrexie	Très fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs articulaires	Très fréquent

¹Réactions rapportées plus fréquemment dans la branche recevant le traitement actif de l'étude contrôlée contre placebo que dans la branche sous placebo ; fréquence établie avec les 39 patients de l'étude de Phase 3 en aveugle.

D'autres réactions dont les fréquences étaient connues ont été rapportées suite au traitement par Naglazyme de 59 patients provenant des cinq essais cliniques.

Des réactions de fréquence indéterminée ont été rapportées en pharmacovigilance.

Chez quatre patients de moins de 1 an, le profil de sécurité générale à une dose plus élevée (2 mg/kg/semaine) n'était pas significativement différent sur le plan clinique de celui de la dose recommandée de 1 mg/kg/semaine et était conforme au profil de sécurité de Naglazyme chez des enfants plus âgés.

Immunogénicité

54 des 59 patients traités par Naglazyme dans les études cliniques ont subi des tests de dépistage des anticorps IgG. 53/54 patients (98 %) présentaient des anticorps IgG anti-galsulfase.

Une analyse complète des anticorps basée sur les données de trois études cliniques a été réalisée chez 48 patients.

Bien qu'un plus grand pourcentage des sujets ayant des titres en anticorps totaux élevés ont présenté des réactions associées à la perfusion récurrentes, il n'a pas été possible de prédire leur fréquence ou leur sévérité d'après les titres en anticorps anti-galsulfase. De même, l'apparition des anticorps ne prédit pas une diminution de l'efficacité. Toutefois, chez les sujets dont la réponse aux paramètres d'endurance ou aux glycosaminoglycanes (GAG) urinaires était limitée, les titres maximum anti-galsulfase avaient tendance à être plus élevés que chez ceux dont la réponse était bonne.

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

Plusieurs patients ont reçu leur dose totale de Naglazyme deux fois plus rapidement que le débit de perfusion recommandé sans événements indésirables apparents.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits à visée digestive et métabolique - enzymes, Code ATC : A16AB08.

Les troubles du stockage des mucopolysaccharides sont dus à un déficit en enzymes lysosomales spécifiques, nécessaires au catabolisme des glycosaminoglycanes (GAG). La MPS VI est une maladie multisystémique avec pathologie hétérogène, se caractérisant par un déficit en N-acétylgalactosamine 4-sulfatase, une hydrolase lysosomale catalysant l'hydrolyse du radical sulfate du glycosaminoglycane, le dermatane sulfate. La diminution ou l'absence d'activité N-acétylgalactosamine 4-sulfatase se traduit par l'accumulation de dermatane sulfate dans de nombreux types cellulaires et tissus.

Le traitement enzymatique substitutif est destiné à rétablir un niveau d'activité enzymatique suffisant pour hydrolyser le substrat accumulé et empêcher toute nouvelle accumulation.

La galsulfase purifiée, forme recombinante de N-acétylgalactosamine 4-sulfatase humaine, est une glycoprotéine d'un poids moléculaire d'environ 56 kD. Elle est constituée de 495 acides aminés après hydrolyse de l'extrémité N-terminale. La molécule contient 6 sites de modifications des oligosaccharides N-liés. Après la perfusion intraveineuse, la galsulfase est rapidement éliminée de la circulation et captée dans les cellules par les lysosomes, probablement par des récepteurs du mannose-6 phosphate.

Les trois études cliniques réalisées avec Naglazyme ont porté principalement sur l'évaluation des manifestations systémiques de la MPS VI telles que l'endurance, la mobilité articulaire, les douleurs et raideurs articulaires, l'obstruction des voies aériennes, la dextérité manuelle et l'acuité visuelle.

L'efficacité et la tolérance de Naglazyme ont été évaluées dans une étude de phase 3 randomisée, menée en double insu et contrôlée contre placebo, effectuée chez 39 patients atteints de MPS VI, âgés de 5 à 29 ans. La majorité des patients avait une petite taille, des troubles de l'endurance et des symptômes ostéomusculaires. Le recrutement a été effectué après une épreuve de marche de 12 minutes : les patients qui pouvaient parcourir initialement une distance de plus de 5 mètres (m) mais moins de 250 m en 6 minutes, ou moins de 400 m en 12 minutes, ont été recrutés dans l'étude.

Les patients ont reçu 1 mg/kg de galsulfase ou un placebo toutes les semaines pendant un total de 24 semaines. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le nombre de mètres parcourus en 12 minutes à la Semaine 24 comparativement à l'inclusion. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité ont été le nombre de marches gravies en trois minutes et le taux d'excrétion urinaire de glycosaminoglycanes observé chez les patients ayant reçu le traitement, comparativement au placebo, à la Semaine 24. Trente-huit patients ont été ensuite recrutés dans une étude d'extension ouverte, au cours de laquelle 1 mg/kg de galsulfase était administré toutes les semaines.

Après 24 semaines de traitement, les patients sous Naglazyme ont présenté une amélioration de 92 ± 40 m du périmètre de marche en 12 minutes, par rapport aux patients sous placebo ($p = 0,025$). Dans l'épreuve de montée des marches en 3 minutes, on a observé une amélioration de 5,7 marches par minute chez les patients traités, comparativement aux patients sous placebo. Les patients traités ont également présenté une diminution moyenne du taux d'excrétion urinaire des glycosaminoglycanes de $238 \pm 17,8$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ de créatinine (\pm Erreur type [ET]) après 24 semaines de traitement comparativement aux patients sous placebo. Les résultats relatifs aux GAG étaient voisins de la plage normale pour l'âge dans le groupe sous Naglazyme.

Dans le cadre d'une étude supplémentaire de phase 4, randomisée à 2 paliers de dose, quatre patients atteints de MPS VI âgés de moins de 1 an ont été traités par 1 ou 2 mg/kg/semaine pendant 53 à 153 semaines

Quoique limitées par le très petit nombre de patients inclus, les conclusions pouvant être dégagées de cette étude sont les suivantes :

Le traitement par Naglazyme a montré une amélioration ou une absence d'aggravation de la dysmorphie faciale. Il n'a pas empêché l'évolution de la dysplasie squelettique et l'apparition de hernies ni l'évolution de l'opacification cornéenne. Le taux de croissance est resté normal au cours de cette période de suivi limitée. On a observé une amélioration de l'acuité auditive pour au moins une oreille chez l'ensemble des quatre sujets. Les concentrations urinaires de GAG ont baissé de plus de 70 %, conformément aux résultats obtenus chez des patients plus âgés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de la galsulfase ont été évaluées chez 13 patients atteints de MPS VI ayant reçu 1 mg/kg de galsulfase en perfusion de 4 heures. Après 24 semaines de traitement, la concentration plasmatique maximum moyenne (C_{max}) (\pm écart-type [ET]) a été de $2\,357 (\pm 1\,560)$ ng/ml et l'aire moyenne sous la courbe concentration-temps (ASC_{0-t}) (\pm ET) a été de $5\,860 (\pm 4\,184)$ h \times ng/ml. Le volume de distribution moyen (V_z) (\pm ET) a été de $316 (\pm 752)$ ml/kg et la clairance plasmatique moyenne (CL) (\pm ET) a été de $7,9 (\pm 14,7)$ ml/min/kg. La demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) (\pm ET) a été de $22,8 (\pm 10,7)$ minutes à la Semaine 24.

Les paramètres pharmacocinétiques chez les patients de phase 1 sont restés stables à long terme (jusqu'à au moins 194 semaines).

La galsulfase est une protéine, qui doit normalement subir une dégradation métabolique par hydrolyse peptidique. Par conséquent, il est improbable qu'une insuffisance hépatique affecte la pharmacocinétique de la galsulfase de manière cliniquement significative. L'élimination rénale de la galsulfase est considérée comme une voie mineure de clairance (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction ou de développement embryo-fœtal chez le rat ou le lapin, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La toxicité péri-et post-natale n'a pas été étudiée. Aucun potentiel génotoxique et carcinogène n'est attendu.

On ne connaît pas la cause de la signification clinique de l'hépatotoxicité (hyperplasie des canaux biliaires / inflammation périportale) observée à des doses cliniquement significatives dans l'étude de toxicité à doses répétées chez le singe.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts : 3 ans.

Solutions diluées : La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant un maximum de 4 jours à température ambiante (23 °C - 27 °C).

D'un point de vue de la sécurité microbiologique, Naglazyme doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, sa durée et ses conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à 2 °C - 8 °C, suivies de 24 heures maximum à température ambiante (23 °C - 27 °C) lors de son administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (en verre de type I) muni d'un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle ou butyle siliconé) et scellé par un joint (aluminium) avec un opercule (flip-off) (polypropylène).

Boîte de 1 et 6 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Préparation de la perfusion de Naglazyme (utiliser des conditions aseptiques)

Le nombre de flacons à diluer doit être déterminé sur la base du poids du patient et doit être retiré du réfrigérateur environ 20 minutes à l'avance, afin d'atteindre la température ambiante.

Avant toute dilution, il convient d'inspecter visuellement chaque flacon afin de détecter d'éventuelles particules ou décoloration. La solution doit être limpide à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle et exempte de toute particule visible.

Un volume de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), équivalent au volume total de Naglazyme à ajouter, doit ensuite être prélevé et éliminé d'une poche de perfusion de 250 ml. On peut envisager l'utilisation de poches de perfusion de 100 ml chez les patients susceptibles de présenter une surcharge volémique et pesant moins de 20 kg ; dans ce cas, le débit de perfusion (ml/min) doit être diminué pour permettre une durée de perfusion totale d'au moins 4 heures. En cas d'utilisation de poches de 100 ml, le volume de Naglazyme peut être directement ajouté dans la poche de perfusion.

Le volume de Naglazyme doit être lentement ajouté à la solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

La solution doit être mélangée délicatement avant la perfusion.

Avant toute utilisation, il convient d'inspecter visuellement la solution afin de détecter d'éventuelles particules. Seules les solutions limpides et incolores sans particules visibles doivent être utilisées.

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

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irlande

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

EU/1/05/324/001
EU/1/05/324/002

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

Date de première autorisation : 24 janvier 2006

Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 26 janvier 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

MM/YYYY

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE 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. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

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

BioMarin Pharmaceutical Inc.
46 Galli Drive, Novato, CA 94949
Etats-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
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 SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• **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.

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 réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Naglazyme
1mg/ml
Solution à diluer pour perfusion
Galsulfase

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

Chaque millilitre de solution contient 1 mg de galsulfase. Un flacon de 5 ml contient 5 mg de galsulfase.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium,
Phosphate monosodique monohydraté,
Phosphate disodique heptahydraté,
Polysorbate 80,
Eau pour préparations injectables.
Voir notice pour un complément d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de solution à diluer pour perfusion
6 flacons de solution à diluer pour perfusion
5 mg/5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler

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

A usage unique
Eliminer toute fraction de solution non utilisée

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

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irlande

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

EU/1/05/324/001 1 flacon
EU/1/05/324/002 6 flacons

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

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 de verre transparent de 1,5 ml

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

Naglazyme 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Galsulfase
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 mg/5 ml

6. AUTRES

A conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Naglazyme 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Galsulfase

Veillez lire attentivement l'intégralité de 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, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Que contient cette notice ?

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

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

Naglazyme est utilisé pour traiter les patients atteints de MPS VI (mucopolysaccharidose de type VI).

Chez les personnes atteintes de MPS VI, une enzyme appelée N-acétylgalactosamine 4-sulfatase est soit en quantité insuffisante soit absente. Cette enzyme catabolise certaines substances (glycosaminoglycanes) dans le corps. Dès lors, ces substances ne sont pas dégradées et traitées par l'organisme comme elles devraient l'être. Elles s'accumulent dans de nombreux tissus, causant ainsi les symptômes de la MPS VI.

Mode d'action de ce médicament

Ce médicament contient une enzyme recombinante appelée galsulfase. Elle peut remplacer l'enzyme naturelle absente chez les patients atteints de MPS VI. Il a été démontré que le traitement améliorerait le périmètre de marche et la montée des escaliers et réduisait les taux de glycosaminoglycanes dans le corps. Ce médicament pourrait améliorer les symptômes de la MPS VI.

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

N'utilisez jamais Naglazyme

- Si vous avez eu des réactions allergiques (hypersensibilité) graves ou menaçant le pronostic vital à la galsulfase ou à l'un des autres composants contenus dans Naglazyme et qu'une nouvelle administration du médicament n'a pas donné de résultat satisfaisant.

Avertissements et précautions

- Si vous êtes traités par Naglazyme, vous pourriez présenter une réaction associée à la perfusion. Une réaction associée à la perfusion est un effet indésirable survenant pendant la perfusion ou avant la fin de la journée de la perfusion (voir rubrique 4 « Effets indésirables possibles ». Si vous présentez une telle réaction, **vous devez contacter immédiatement votre médecin.**
- Si vous présentez une réaction allergique, votre médecin pourra ralentir ou arrêter votre perfusion. Il pourra également vous donner d'autres médicaments pour soulager toute réaction allergique.

- Si vous avez de la fièvre ou ressentez des difficultés pour respirer avant d'utiliser ce médicament, parlez-en à votre médecin afin d'envisager de reporter la perfusion de Naglazyme.
- Si vous présentez une affection cardiaque sous-jacente, informez-en votre médecin à tout moment pendant votre traitement par Naglazyme. Il est possible qu'il ajuste votre perfusion en fonction de ces informations.
- Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients souffrant de troubles rénaux ou hépatiques. Si vous souffrez d'une insuffisance rénale ou hépatique, parlez-en à votre médecin.
- Veuillez informer votre médecin si vous ressentez des douleurs musculaires, un engourdissement des bras ou des jambes, ou tous problèmes intestinaux ou de la vessie car ceux-ci pourraient être dus à une pression sur votre moelle épinière.

Autres médicaments et Naglazyme

Veuillez dire à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse et allaitement

Naglazyme ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. L'excrétion de la galsulfase dans le lait maternel n'étant pas connue, il est recommandé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par Naglazyme. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Ce médicament contient du sodium

Chaque flacon de 5 ml contient 0,8 mmol (18,4 mg) de sodium et est administré dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime pauvre en sodium.

3. Comment utiliser Naglazyme

Votre médecin ou infirmière vous administrera Naglazyme.

La dose que vous recevez dépend de votre poids corporel. La dose recommandée est de 1 mg/kg de poids corporel, administré une fois par semaine par goutte-à-goutte dans une veine (par perfusion intraveineuse). Chaque perfusion durera environ 4 heures. Pendant la première heure, le débit de perfusion sera lent (environ 2,5 % du volume total de solution), le volume restant (environ 97,5 %) étant administré au cours des 3 heures suivantes.

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

Naglazyme est administré sous la surveillance d'une infirmière ou d'un médecin. Il ou elle s'assurera que la dose correcte est administrée et prendra le cas échéant les mesures nécessaires.

Si vous oubliez de prendre Naglazyme

Si vous oubliez une perfusion de Naglazyme, veuillez contacter votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

Les effets indésirables ont été observés principalement pendant l'administration du médicament ou peu après (« réactions associées à la perfusion »). Les effets indésirables les plus sévères étaient un oedème du visage et de la fièvre (très fréquent), des écarts plus longs que la normale entre les

respirations, des difficultés respiratoires, de l'asthme et de l'urticaire (fréquent), un œdème de la langue et de la gorge, et une réaction allergique grave à ce médicament (fréquence indéterminée). Si vous ressentez une réaction de ce genre, veuillez **immédiatement en informer votre médecin**. Vous pourriez avoir besoin de médicaments supplémentaires pour empêcher une réaction allergique (par ex. des antihistaminiques et/ou corticoïdes) ou pour diminuer la fièvre (antipyrétiques).

Les symptômes les plus fréquents de réactions associées à la perfusion comprennent fièvre, frissons, éruptions, urticaire et essoufflement.

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Mal de gorge
- Gastroentérite
- Diminution des réflexes
- Maux de tête
- Inflammation de l'oeil
- Vision trouble
- Perte d'audition
- Hypertension artérielle
- Congestion nasale
- Hernie ombilicale
- Vomissements
- Nausées
- Démangeaisons
- Douleurs (de l'oreille, abdominales, articulaires, thoraciques)
- Malaise

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter 1 personne sur 10) :

- Tremblements
- Hypotension artérielle
- Toux
- Respiration sifflante
- Rougeur de la peau

Autres effets indésirables dont la fréquence n'est pas connue:

- Choc
- Fourmillement
- Diminution de la fréquence cardiaque
- Augmentation de la fréquence cardiaque
- Coloration bleu de la peau
- Pâleur de la peau
- Faible taux d'oxygène dans le sang
- Respiration rapide

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. 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 Naglazyme

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

N'utiliser pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon après les lettres EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Flacons non ouverts :

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

Ne pas congeler.

Solutions diluées : La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant un maximum de 4 jours à température ambiante (23 °C - 27 °C).

D'un point de vue de la sécurité microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, sa durée et ses conditions de conservation relèvent de la responsabilité de

l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à 2 °C - 8 °C, suivies de 24 heures maximum à température ambiante (23 °C - 27 °C) lors de son administration.

Ne pas utiliser Naglazyme si vous remarquez la présence de particules visibles.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Naglazyme

- La substance active est la galsulfase. Chaque millilitre de Naglazyme contient 1 mg de galsulfase. Un flacon de 5 ml contient 5 mg de galsulfase. La galsulfase est une forme de l'enzyme humaine N-acétylgalactosamine 4-sulfatase produite par génie génétique à partir de cultures cellulaires de mammifères (cellules d'ovaire de hamster chinois, CHO).
- Les autres composants sont : le chlorure de sodium, le phosphate monosodique monohydraté, le phosphate disodique heptahydraté, le polysorbate 80, l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Naglazyme et contenu de l'emballage extérieur

Naglazyme se présente sous forme d'une solution à diluer pour perfusion. La solution à diluer, limpide à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle, doit être exempte de toute particule visible. Cette solution doit être diluée avant d'être perfusée.

Boîte de : 1 et 6 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irlande

Fabricant

BioMarin International Limited
Shanbally, Ringaskiddy
County Cork, P43 R298
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/YYYY

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

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Naglazyme ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion, à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous.

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

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

Préparation de la perfusion de Naglazyme (utiliser des conditions aseptiques)

Le nombre de flacons à diluer doit être déterminé sur la base du poids du patient et doit être retiré du réfrigérateur environ 20 minutes à l'avance, afin d'atteindre la température ambiante.

Avant toute dilution, il convient d'inspecter visuellement chaque flacon afin de détecter d'éventuelles particules ou décoloration. La solution doit être limpide à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle et exempte de toute particule visible.

Un volume de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), équivalent au volume total de Naglazyme à ajouter, doit ensuite être prélevé et éliminé d'une poche de perfusion de 250 ml. On peut envisager l'utilisation de poches de perfusion de 100 ml chez les patients susceptibles de présenter une surcharge volémique et pesant moins de 20 kg ; dans ce cas, le débit de perfusion (ml/min) doit être diminué pour permettre une durée de perfusion totale d'au moins 4 heures. En cas d'utilisation de poches de 100 ml, le volume de Naglazyme peut être directement ajouté dans la poche de perfusion.

Le volume de Naglazyme est lentement ajouté à la solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

La solution doit être mélangée délicatement avant la perfusion.

Avant toute utilisation, il convient d'inspecter visuellement la solution afin de détecter d'éventuelles particules. Seules les solutions limpides, incolores et sans particules visibles doivent être utilisées.