

INFORMATION IMPORTANTE PRODUIT

Gentilly, le 20 juillet 2022

A l'attention des pharmaciens hospitaliers

Objet : Rupture de stock ALDURAZYME 100 U/ml, solution à diluer pour perfusion / Mise à disposition de la spécialité ALDURAZYME® commercialisée par Sanofi dans d'autres pays

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Dans le contexte actuel d'une rupture de stock en **ALDURAZYME 100 U/ml, solution à diluer pour perfusion**, Sanofi-aventis France met à disposition à titre exceptionnel et transitoire, en accord avec l'ANSM, la spécialité **ALDURAZYME®** initialement destinée à d'autres marchés.

Les flacons de cette spécialité contiennent **la même substance active**, laronidase, **en même quantité** que la spécialité ALDURAZYME 100 U/ml, solution à diluer pour perfusion. Cependant, la concentration de la spécialité importée est exprimée en mg/ml.

Cette différence d'expression de concentration **ne modifie pas** les modalités de prise en charge du patient : **la quantité d'ALDURAZYME® importée à administrer est identique à la quantité ALDURAZYME 100 U/ml, solution à diluer pour perfusion.**

Tableau comparatif des spécialités en rupture et de remplacement :

	Dénomination	Flacon	Quantité par flacon	Concentration
Spécialité en rupture	ALDURAZYME 100 U/ml, solution à diluer pour perfusion	5 ml	500 U	100 U/ml
Spécialité importée	ALDURAZYME®	5 ml	2,9 mg = 500 U	0,58 mg / ml = 100 U/ml

Les éléments de conditionnement, y compris la notice de la spécialité importée sont rédigés en anglais.

Chaque unité de cette spécialité mise à disposition est accompagnée du Résumé des Caractéristiques du Produit de la spécialité ALDURAZYME 100 U/ml, solution à diluer pour perfusion **commercialisée en France.**

Le retour à un approvisionnement normal de la spécialité ALDURAZYME 100 U/ml, solution à diluer pour perfusion est estimée courant août 2022.

Aussi, pour toute demande d'information, nous vous invitons à contacter notre Département d'Information Médicale et Scientifique du lundi au vendredi de 9h à 18h aux numéros suivants :

- Depuis la métropole : 
- Depuis les DROM-COM : 

Vous pouvez également nous adresser directement vos demandes d'information médicale en utilisant notre formulaire de contact.

Ce formulaire est disponible sur le site [sanofi.fr](http://www.sanofi.fr), dans la rubrique « nous contacter » (<http://www.sanofi.fr/fr/nous-contacter>), en cliquant sur le lien surligné en bleu, affiché avant les numéros de téléphone de l'information médicale.

Sanofi-aventis France prend en charge l'exploitation de cette spécialité importée, en ce qui concerne notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou directement via le site de déclaration des effets indésirables www.signalement-sante.gouv.fr en précisant le nom et le numéro de lot du produit.

Conscient des désagréments engendrés par cette situation, nous vous remercions pour votre compréhension et vous prions de croire, Madame, Monsieur et Cher Confrère, à l'assurance de nos salutations distinguées.

Jean-Marc LACROIX
Electronically signed by: Jean-Marc LACROIX
Reason: Signature
Date: Jul 20, 2022 12:13 GMT+2

Jean-Marc LACROIX
Pharmacien Responsable

Veronique SCHNEIDER
Electronically signed by: Veronique SCHNEIDER
Reason: approval
Date: Jul 20, 2022 16:43 GMT+2

Dr Véronique SCHNEIDER
Directeur Médical

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon de 5 ml contient 1,29 mmol 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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Le schéma posologique recommandé pour Aldurazyme est de 100 U/kg de poids corporel, administrées une fois par semaine.

Population pédiatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la population pédiatrique.

Personnes âgées

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

Patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique

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

Mode d'administration

Aldurazyme doit être administré par perfusion intraveineuse.

La vitesse de perfusion initiale de 2 U/kg/h peut être progressivement augmentée toutes les quinze minutes, si la perfusion est bien tolérée, jusqu'à un maximum de 43 U/kg/h. Le volume total de l'administration doit être délivré en environ 3 à 4 heures. Pour des informations sur la prémédication, voir rubrique 4.4.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité sévère (ex. : réaction anaphylactique) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions associées à la perfusion

Les patients traités par Aldurazyme peuvent développer des réactions associées à la perfusion (RAP), définies comme tout effet indésirable associé à la perfusion, apparaissant pendant la perfusion ou avant la fin de la journée de la perfusion (voir rubrique 4.8). Certaines de ces RAP peuvent être sévères (voir ci-dessous).

Les patients traités par Aldurazyme doivent être étroitement surveillés et tous les cas de réactions associées à la perfusion, de réactions retardées ou d'éventuelles réactions immunologiques doivent être rapportés. Le statut immunologique (présence d'anticorps) doit faire l'objet d'une surveillance et de comptes rendus réguliers.

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

Les patients présentant une maladie sous-jacente aiguë au moment de l'administration de la perfusion d'Aldurazyme semblent présenter plus de risques de développer des RAP. Il conviendra de porter une attention particulière à l'état clinique du patient avant l'administration d'Aldurazyme.

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

Les patients ayant développé des anticorps ou des symptômes de RAP doivent être traités avec précaution lors de toute administration d'Aldurazyme (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Pendant les études cliniques, il a généralement été possible de contrôler les RAP par la réduction de la vitesse de perfusion et un (pré-)traitement du patient par antihistaminiques et/ou antipyrétiques (paracétamol ou ibuprofène), permettant ainsi au patient de continuer le traitement.

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

Pour l'administration initiale d'Aldurazyme ou pour toute reprise de l'administration après interruption du traitement, il est recommandé qu'une prémédication (antihistaminiques et/ou antipyrétiques) soit administrée aux patients environ 60 minutes avant le début de la perfusion, afin de minimiser la survenue

possible de RAP. L'administration d'une prémédication doit être envisagée pour les perfusions ultérieures d'Aldurazyme si la situation clinique le nécessite.

En cas de RAP légère ou modérée, le traitement par antihistaminiques et paracétamol/ibuprofène doit être envisagé et/ou une réduction de la vitesse de perfusion jusqu'à la moitié de la vitesse à laquelle la réaction s'est produite.

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

En cas de récurrence d'une RAP modérée ou de nouvelle administration après une seule RAP sévère, une prémédication doit être envisagée (antihistaminiques et paracétamol/ibuprofène et/ou corticostéroïdes), ainsi qu'une réduction de la vitesse de perfusion jusqu'à la moitié ou le quart de la vitesse à laquelle la réaction s'est produite.

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

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

Excipients

Ce médicament contient 30 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte ; il est administré dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6).

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. Compte tenu de son métabolisme, il est improbable que la laronidase présente une interaction avec le cytochrome P450.

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation d'Aldurazyme chez la femme enceinte sont insuffisantes. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique est inconnu. Par conséquent, Aldurazyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

La laronidase est susceptible d'être excrétée dans le lait. Aucune donnée n'étant disponible chez les nouveau-nés exposés à la laronidase par l'intermédiaire du lait maternel, il est recommandé d'arrêter l'allaitement pendant le traitement par Aldurazyme.

Fécondité

Il n'existe aucune donnée clinique sur l'effet de la laronidase sur la fécondité. Les données précliniques n'ont pas révélé d'effets significatifs sur la fécondité (voir rubrique 5.3).

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

Résumé du profil de tolérance

La majorité des **effets** indésirables survenus dans le cadre des essais cliniques ont été des réactions associées à la perfusion (RAP), **rapportées** chez 53 % des patients participant à l'étude de phase 3 (traités sur une période allant jusqu'à 4 ans) et chez 35 % des patients inclus dans l'étude dédiée aux patients âgés de moins de 5 ans (jusqu'à 1 an de traitement). Certaines d'entre elles étaient d'intensité sévère. Le nombre de ces réactions a diminué au **cours du temps**. Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : céphalées, nausées, douleurs abdominales, éruptions cutanées, arthralgie, mal de dos, douleurs des extrémités, bouffées vasomotrices, pyrexie, réactions au site de perfusion, augmentation de la pression artérielle, diminution de la saturation en oxygène, tachycardie et frissons. Les réactions suivantes associées à la perfusion ont été rapportées après la commercialisation : cyanose, hypoxie, tachypnée, fièvre, vomissements, frissons et érythème, certaines de ces réactions étant d'intensité sévère.

Tableau des effets indésirables

Les EI rapportés avec Aldurazyme pendant l'étude de Phase 3 et sa phase d'extension chez 45 patients âgés de 5 ans et plus et sur une période de traitement allant jusqu'à 4 ans, sont classés ci-dessous, selon les catégories de fréquence suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$) ; très rare ($<1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Etant donné la faible population de patients, un effet indésirable rapporté chez un seul patient est classé comme fréquent.

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		réaction anaphylactique	
Affections psychiatriques		agitation	
Affections du système nerveux	céphalées	paresthésie, sensation vertigineuse	
Affections cardiaques		tachycardie	
Affections vasculaires	bouffée congestive	hypotension, pâleur, froideur des extrémités	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		détresse respiratoire, dyspnée, toux	cyanose, hypoxie, tachypnée, bronchospasme, arrêt respiratoire
Affections gastro-intestinales	nausées, douleur abdominale	vomissements, diarrhées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruptions cutanées	œdème angioneurotique, gonflement du visage, urticaire, prurit, sueurs froides, alopecie, hyperhidrose	érythème, œdème du visage, œdème laryngé, œdème périphérique

Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthropathie, arthralgie, douleur dorsale, douleurs des extrémités	douleurs musculo-squelettiques	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre, réaction au site de perfusion	frissons, sensations de chaleur, sensations de froid, fatigue, syndrome pseudo-grippal	extravasation
Investigations		augmentation de la température corporelle, diminution de la saturation en oxygène	

Un seul patient présentant une atteinte préexistante des voies aériennes a développé une réaction sévère trois heures après le début de la perfusion (à la semaine 62 de traitement), caractérisée par une crise d'urticaire et une obstruction des voies aériennes, nécessitant une trachéotomie. Ce patient présentait des anticorps IgE.

En outre, quelques patients ayant des antécédents de MPS I sévère avec atteintes pulmonaires et des voies aériennes supérieures ont présenté des réactions sévères telles que bronchospasme, arrêt respiratoire et œdème facial (voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

Les effets indésirables rapportés avec Aldurazyme lors d'une étude de phase 2 conduite chez 20 patients âgés de moins de 5 ans, dont la plupart présentait un phénotype sévère, traités sur une période allant jusqu'à 12 mois, sont indiqués ci-dessous. Les effets indésirables étaient tous de sévérité légère à modérée.

MedDRA Classes de systèmes d'organes	MedDRA Terme préféré	Fréquence
Affections cardiaques	tachycardie	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre	Très fréquent
	frissons	Très fréquent
Investigations	augmentation de la pression artérielle	Très fréquent
	diminution de la saturation en oxygène	Très fréquent

Dans le cadre d'une étude de phase 4, 33 patients atteints de MPS I ont reçu l'un des 4 schémas posologiques suivants : 100 U/kg IV une fois par semaine (dose recommandée), 200 U/kg IV une fois par semaine, 200 U/kg IV toutes les 2 semaines ou 300 U/kg IV toutes les 2 semaines. Le groupe qui recevait la dose recommandée comptait le plus petit nombre de patients souffrant d'EI et de RAP. Les RAP observées étaient semblables à celles observées dans le cadre d'autres études cliniques.

Description de certains effets indésirables

Immunogénicité

Presque tous les patients ont développé des anticorps IgG contre la laronidase. La majorité des patients a présenté une séroconversion dans les trois mois après le début du traitement ; cependant, la séroconversion chez des patients de moins de 5 ans présentant un phénotype plus sévère s'est produite principalement dans le premier mois (26 jours en moyenne contre 45 jours chez les patients de 5 ans et plus). A la fin de l'étude de phase 3 (ou au moment d'un retrait prématuré de l'étude), 13/45 patients ne présentaient aucun anticorps décelable par un test de radio-immunoprécipitation (RIP), dont 3 patients qui n'avaient jamais eu de séroconversion. Les patients présentant des niveaux d'anticorps faibles ou inexistantes montraient une forte diminution du niveau de leur taux de GAGs urinaires ; à l'inverse, les patients présentant des titres d'anticorps élevés montraient une réduction variable de leur taux de GAGs urinaires. La signification clinique de ce résultat est inconnue dans la mesure où il

n'existait aucune relation cohérente entre le niveau d'anticorps IgG et les critères d'évaluation de l'efficacité clinique.

En outre, 60 patients inclus dans les études de phase 2 et 3 ont été soumis à des tests *in vitro* de recherche d'effets neutralisants. Quatre patients (trois dans l'étude de Phase 3 et un dans l'étude de Phase 2) ont présenté *in vitro* une inhibition marginale à légère de l'activité enzymatique de la laronidase, qui n'a pas semblé avoir d'impact sur l'efficacité clinique et/ou sur la réduction des GAGs urinaires.

La présence d'anticorps ne semblait pas être liée à l'incidence des RAP, bien que l'apparition de ces dernières ait généralement coïncidé avec la formation d'anticorps IgG. L'apparition d'anticorps IgE n'a pas été entièrement explorée.

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Enzymes.
code ATC : A16AB05.

MPS I

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

Mécanisme d'action

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

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

Efficacité clinique et tolérance

Trois essais cliniques ont été réalisés avec Aldurazyme pour évaluer son efficacité et sa tolérance. Une étude clinique a porté principalement sur l'évaluation de l'effet d'Aldurazyme sur les manifestations systémiques de la MPS I, telles que la faible endurance, un syndrome restrictif, l'obstruction des voies aériennes supérieures, la diminution de l'amplitude des mouvements articulaires, l'hépatomégalie et les troubles visuels. Une étude a principalement évalué la tolérance et la pharmacocinétique d'Aldurazyme chez des patients de moins de 5 ans, mais certaines mesures d'efficacité étaient également incluses. La troisième étude menée visait à évaluer la pharmacodynamie et la sécurité de

plusieurs schémas posologiques d'Aldurazyme. A ce jour, aucune donnée clinique ne montre de bénéfice sur les manifestations neurologiques de la maladie.

La tolérance et l'efficacité d'Aldurazyme ont été évaluées dans le cadre d'une étude de Phase 3, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, portant sur 45 patients âgés de 6 à 43 ans. Bien que les patients recrutés représentent tous les degrés de sévérité de la maladie, la majorité des patients était du phénotype intermédiaire, un seul patient présentant le phénotype sévère. Les patients ont été recrutés avec une Capacité Vitale Forcée (CVF) à moins de 80% de la valeur prévue et ils devaient pouvoir rester debout pendant 6 minutes et marcher sur une distance de 5 mètres. Les patients ont reçu 100 U/kg d'Aldurazyme ou le placebo chaque semaine pendant 26 semaines au total. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient la variation de la CVF prédite par rapport à la valeur théorique et la distance absolue parcourue pendant le test de marche de six minutes (TM6M). Tous les patients par la suite, ont été inclus dans la prolongation de l'étude de phase 3, en ouvert où ils ont tous reçu 100 U/kg d'Aldurazyme chaque semaine pendant 3,5 années (182 semaines) supplémentaires.

Après 26 semaines de traitement, les patients traités par Aldurazyme ont montré une amélioration de leur fonction respiratoire et de leur capacité de marche par rapport au groupe placebo, comme indiqué ci-dessous.

Phase 3, 26 semaines de traitement par rapport au placebo				
			Valeur p	Intervalle de confiance (95%)
Pourcentage prévu CVF (point de pourcentage)	moyenne	5,6	-	
	médiane	3,0	0,009	0,9 - 8,6
TM6M (mètres)	moyenne	38,1	-	
	médiane	38,5	0,066	-2,0 - 79,0

Lors de la prolongation de l'étude en ouvert, une amélioration et/ou un maintien de ces effets ont été observés jusqu'à 208 semaines dans le groupe Aldurazyme/Aldurazyme et 182 semaines dans le groupe Placebo/Aldurazyme, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

	Aldurazyme/Aldurazyme	Placebo/Aldurazyme
	A 208 semaines	A 182 semaines
Changement moyen par rapport à la visite initiale de prétraitement		
CVF prédite en pourcentage (%) ¹	- 1,2	- 3,3
TM6M (mètres)	+ 39,2	+ 19,4
Indice d'apnée/hypopnée (AHI)	- 4,0	- 4,8
Amplitude des mouvements de flexion des épaules (degrés)	+ 13,1	+ 18,3
Indice de handicap CHAQ/HAQ ²	- 0,43	- 0,26

¹ La diminution (exprimée en pourcentage) de la CVF prévue n'est pas cliniquement significative dans ce laps de temps ; les volumes pulmonaires absolus ont continué d'augmenter proportionnellement aux changements de taille chez les patients pédiatriques en période de croissance.

² Les deux groupes ont dépassé la différence minimale cliniquement importante (-0,24)

Sur les 26 patients présentant un volume anormal du foie lors de la visite initiale de prétraitement, 22 (85 %) ont vu le volume de leur foie se normaliser à la fin de l'étude. Il a été constaté une réduction rapide de l'excrétion urinaire des GAGs (µg/mg de créatinine) au cours des 4 premières semaines, cette tendance s'étant maintenue pendant le reste de l'étude. Les taux de GAGs urinaires ont diminué

respectivement de 77 % et de 66 % dans les groupes Placebo/Aldurazyme et Aldurazyme/Aldurazyme. A la fin de l'étude, un tiers des patients (15 sur 45) présentaient des taux normaux de GAGs urinaires.

Pour faire face à l'hétérogénéité de la manifestation de la maladie chez les patients, on a eu recours à un critère d'évaluation composite qui résumait les changements cliniquement significatifs sur cinq variables d'efficacité (CVF normale prédite en pourcentage, test de marche TM6M, amplitude des mouvements de flexion des épaules, indice d'apnée/hypopnée (AHI) et acuité visuelle). La réponse globale était une amélioration chez 26 patients (58 %), aucun changement chez 10 patients (22 %) et une détérioration chez 9 patients (20 %).

Une étude ouverte de Phase 2 d'un an a été conduite pour évaluer principalement la tolérance et la pharmacocinétique d'Aldurazyme chez 20 patients de moins de 5 ans au moment du recrutement (16 patients présentaient un phénotype sévère et 4 un phénotype intermédiaire). Les patients devaient recevoir 100 U/kg d'Aldurazyme par perfusions hebdomadaires pendant une durée totale de 52 semaines. Quatre patients ont reçu une dose allant jusqu'à 200 U/kg au cours des 26 dernières semaines, en raison des taux élevés de leurs GAGs urinaires à la Semaine 22.

Dix-huit patients ont participé à l'étude jusqu'à son terme. Aldurazyme était bien toléré aux deux dosages. Le taux moyen de GAGs urinaires a diminué de 50 % à la semaine 13 et de 61 % à la fin de l'étude. Au terme de l'étude, tous les patients présentaient des réductions de l'hépatomégalie et 50 % (9/18) avaient un foie de taille normale. La proportion de patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche légère est passée de 53 % (10/19) à 17 % (3/18) ; la masse ventriculaire gauche moyenne rapportée à la surface corporelle a diminué de 0,9 Z-score (n=17). Plusieurs patients présentaient une croissance en termes de taille (n=7) et de poids (n=3) pour leur âge (z score). Les patients les plus jeunes avec phénotype sévère (< 2,5 ans) ainsi que l'ensemble des 4 patients avec phénotype intermédiaire présentaient un développement mental normal, alors que les patients plus âgés avec phénotype sévère ont présenté peu ou pas de gains cognitifs.

Une étude de phase 4 a été menée en vue d'évaluer les effets pharmacodynamiques de plusieurs schémas posologiques d'Aldurazyme sur les GAGs urinaires, le volume du foie et le test de marche de six minutes (TM6M). Dans le cadre de cette étude en ouvert de 26 semaines, 33 patients atteints de MPS I ont reçu l'un des 4 schémas posologiques d'Aldurazyme suivants : 100 U/kg IV une fois par semaine (dose recommandée), 200 U/kg IV une fois par semaine, 200 U/kg IV toutes les 2 semaines ou 300 U/kg IV toutes les 2 semaines. Aucun bénéfice particulier n'a été mis en évidence aux doses plus élevées que la dose recommandée. Le schéma posologique de 200 U/kg IV toutes les 2 semaines peut être une alternative acceptable pour les patients ayant des difficultés à recevoir les perfusions hebdomadaires ; toutefois, rien ne permet d'affirmer que l'efficacité clinique à long terme de ces deux schémas posologiques est équivalente.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

volume du foie moins important. Le profil pharmacocinétique chez les patients de moins de 5 ans a été similaire à celui des patients plus âgés et moins atteints.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration unique, toxicologie en administration répétée, et toxicologie des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucun potentiel génotoxique ou cancérigène n'est attendu.

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

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

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts :
3 ans

Solutions diluées :

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

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur entre 2°C 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

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

Boîte de 1, 10 et 25 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

- Déterminer le nombre de flacons à diluer sur la base du poids du patient. Retirer le nombre de flacons nécessaires du réfrigérateur environ 20 minutes à l'avance, afin qu'ils puissent atteindre la température ambiante (inférieure à 30° C).
- Avant toute dilution, inspecter visuellement chaque flacon afin de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle doit être exempte de toute particule visible. Ne pas utiliser de flacon présentant des particules ou une coloration anormale.
- Déterminer, sur la base du poids du patient, le volume total de perfusion, soit 100 ml (si le poids corporel est inférieur ou égal à 20 kg) ou 250 ml (si le poids corporel est supérieur à 20 kg) de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).
- Prélever et éliminer le volume de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) égal au volume total d'Aldurazyme à ajouter, de la poche de perfusion.
- Prélever le volume nécessaire de chaque flacon d'Aldurazyme et mélanger les volumes prélevés.
- Ajouter les volumes obtenus d'Aldurazyme à la solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).
- Mélanger doucement la solution pour perfusion.
- Avant toute utilisation, inspecter visuellement la solution afin de détecter toute particule. Seules les solutions transparentes et incolores sans particules visibles doivent être utilisées.

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

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

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

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

EU/1/03/253/001-003

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

Date de première autorisation : 10 juin 2003

Dernière date de renouvellement : 10 juin 2008

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/>.