

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cerezyme 400 U 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).

* 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:

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Ce médicament contient du sodium administré sous forme de solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 6.6). Après reconstitution, la solution contient 1,24 mmol de sodium (400 U/10 ml). Les patients suivant un régime contrôlé en sodium doivent en tenir compte.

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 lors 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 (voir rubrique 6.6), 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 (voir rubrique 4.4).

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).

Excipients

Ce médicament contient du sodium et 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.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fécondité, Grossesse et allaitement

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 lecture des publications) 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 débiter 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.

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 qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 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 fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système nerveux	Peu fréquent : Sensations vertigineuses, céphalées, paresthésie*
Affections cardiaques	Peu fréquent : Tachycardie*, cyanose*
Affections vasculaires	Peu fréquent : Bouffées vasomotrices, hypotension*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Dyspnée*, toux*
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent : Vomissements, nausées, crampes abdominales, diarrhée
Affections du système immunitaire	Fréquent : Réaction d'hypersensibilité Rare : Réactions anaphylactoïdes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Urticaire/angio-œdème*, prurit*, éruption cutanée*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent : Arthralgie, dorsalgie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : Gêne au site de perfusion, brûlure sur le site de perfusion, oedème sur le site de perfusion, abcès aseptique sur le site de perfusion, gêne respiratoire*, fièvre, frissons, fatigue

Des signes suggérant une hypersensibilité (indiqué par * dans le tableau ci-dessus), ont été observés chez environ 3% de l'ensemble des patients. Ces symptômes sont apparus pendant ou peu après les perfusions. Ces symptômes répondent généralement bien au traitement par anti-histaminiques et/ou par corticoïdes. Les patients doivent savoir qu'en cas de survenue de ces symptômes, il convient d'interrompre la perfusion et de contacter leur médecin.

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.

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'hépatosplénomégalie, 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.

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 la 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.

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.

Similairement, 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.

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 :

2 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 dilué, voir 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.

Taille du conditionnement : 1 flacon par boîte.

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 6,1 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 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.

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

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/97/053/003

CIP : 562 080-7 : Boîte de 1 flacon

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

Date de première autorisation : 17 novembre 1997

Date du dernier renouvellement: 17/09/2007

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE I. Médicament soumis à prescription hospitalière.

11. CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE

Agréé aux collectivités.

12. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

25/10/2010

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

GENZYME S.A.S.

33-35 boulevard de la Paix

78105 Saint-Germain-en-Laye Cedex

N°Indigo : 0 825 825 863 – Pharmacovigilance : N°Indigo : 0 825 801 051

Information médicale et pharmaceutique : N°Indigo : 0 825 801 403