

Perfusion à domicile de Cerezyme[®] : Guide pour les professionnels traitant des patients atteints de la maladie de Gaucher

Version n°3 : Novembre 2023

MAT-MA-2400454

Tables des matières

1. OBJECTIFS ET BUTS.....	3
2. EVALUATION ET SELECTION DES PATIENTS.....	3
3. EXIGENCES RELATIVES A LA PERFUSION A DOMICILE.....	4
4. FORMATION A L'ADMINISTRATION DE CEREZYME®.....	6
5. ORGANISATION DE LA PERFUSION A DOMICILE.....	7
6. ADMINISTRATION DE CEREZYME®.....	10
6.1. Prescription.....	10
6.2. Matériel auxillaire.....	10
6.3. Préparation de la perfusion de Cerezyme® pour une administration intraveineuse.....	11
6.4. Préparation de la perfusion de Cerezyme® en cas de dispositif d'accès veineux.....	15
7. INFORMATIONS RELATIVES A LA SECURITE D'EMPLOI DE CEREZYME®.....	16
8. RAPPORT DE SECURITE.....	18
9. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES.....	19
10. REFERENCES.....	20
11. ANNEXES.....	21
11.1. Résumé des caractéristiques du produit.....	22
11.2. Formulaire des événements indésirables.....	34
11.3. Guide de reconstitution des professionnels de santé.....	38
11.4. Journal du patient.....	42

1. OBJECTIFS ET BUTS

L'objectif de ce document est de fournir des conseils aux professionnels de santé pour la prise en charge des patients recevant Cerezyme® à domicile. Le processus (décrit en détail ci-dessous) commencera par l'évaluation et la sélection du patient, et la discussion des exigences relatives à la perfusion à domicile.

Cela est suivi par l'organisation de la perfusion à domicile et par la formation.

L'objectif est d'offrir une perfusion à domicile aux patients comme alternative à la perfusion à l'hôpital afin d'améliorer la qualité de vie ([Hughes, 2007](#); [Milligan, 2006](#)).

La perfusion à domicile de Cerezyme® permettra aux patients de faire ce qui suit :

- Recevoir un traitement dans son propre environnement de vie.
- Augmenter la flexibilité du calendrier de perfusion.
- Évitez de passer du temps à se rendre à l'hôpital et à en revenir et à être hospitalisé.
- Suivre un programme scolaire normal.
- Organiser plus facilement les activités sociales et professionnelles.
- Faciliter l'organisation du traitement autour de la famille et des amis.

2. ÉVALUATION ET SÉLECTION DU PATIENT

Les perfusions de Cerezyme® sont généralement bien tolérées ([Starzyk, 2007](#)) et les patients peuvent préférer recevoir les perfusions à domicile (www.gaucher.org.uk). Le choix de commencer un traitement à domicile peut être réalisé par le patient et/ou le soignant et le médecin traitant après une période de plusieurs mois de traitement hospitalier pour assurer une tolérance satisfaisante ([Belmatoug, 2007](#); [Hughes, 2007](#)). Il est important de s'assurer que le patient et/ou le soignant comprennent la nature de la perfusion à domicile. Les autres facteurs à prendre en compte pour l'évaluation et la sélection des patients comprennent :

- La situation à domicile est-elle sûre et adéquate ?
- Le patient et/ou le soignant sont-ils en mesure d'administrer la perfusion de Cerezyme® de manière sûre, efficace et fiable ?
- Une communication rapide et fiable est-elle possible en cas de problème ?
- Le patient et/ou le soignant sont-ils conscients des risques de la perfusion à domicile ?

Un membre du personnel infirmier de soins à domicile, ayant reçu la formation appropriée, aidera le patient à garantir un traitement optimal.

3. EXIGENCES POUR LA PERFUSION À DOMICILE

La décision d'administrer Cerezyme® à domicile est celle du médecin traitant, en consultation avec le patient et/ou l'aidant. Les informations suivantes identifient les données cliniques et les problèmes logistiques qui doivent être pris en compte avant et après la transition des soins à domicile ([Protocole National de santé pour la maladie de Gaucher, HAS, 2007](#)) :

Évaluation du patient par le médecin traitant

- Les patients doivent être considérés comme stables. Une évaluation doit être effectuée avant la transition.
- Les patients doivent être sous des perfusions de Cerezyme® dans un cadre contrôlé pendant plusieurs mois jusqu'à ce qu'il y ait un schéma documenté de perfusions bien tolérées sans réactions associées à la perfusion (RAP) ou RAP légères qui ont été contrôlées par une prémédication.
- Les patients doivent avoir des antécédents d'observance du calendrier de perfusion prescrit.
- Le suivi régulier de la maladie du patient perfusé à domicile est de la responsabilité du médecin traitant.

Conditions générales à domicile

- L'environnement à domicile doit être propice au traitement par perfusion à domicile, y compris un environnement propre, avec électricité, eau, accès téléphonique, réfrigération et espace physique pour soutenir la conservation de Cerezyme® et d'autres matériel de perfusion.
- Le débit de perfusion de Cerezyme® qui a été toléré par le patient dans un environnement contrôlé (p. ex., en milieu hospitalier ou ambulatoire) ne doit pas être modifié à domicile sauf si nécessaire pour des raisons de sécurité.
- La planification et la surveillance appropriées de la perfusion relèvent de la responsabilité du traitement médecin/infirmier(e) de soins à domicile.
- Une liste de contacts des ressources doit être remplie et disponible à la maison, dans le journal, (Annexe 11.4) pour le patient et/ou l'aidant et l'infirmière.

Prétraitement et traitement d'urgence disponibles

- Un prétraitement approprié doit être fourni en fonction de la prescription spécifique au patient. Le traitement administré en milieu hospitalier/clinique ne doit pas être modifié à domicile à moins que cela ne soit médicalement justifié.
- Des médicaments doivent être disponibles pour répondre à une urgence si nécessaire. Éducation appropriée sur l'utilisation de médicaments d'urgence doivent être fournis au patient et/ou à l'aidant (**voir Logbook, Annexe 11.4**).
- Si le patient présente un événement indésirable pendant la perfusion, le patient/aidant doit interrompre immédiatement la perfusion et appeler le médecin ou infirmière de soins à domicile pour demander conseil. Les perfusions suivantes peuvent nécessiter d'avoir lieu dans un contexte clinique.

4. FORMATION À L'ADMINISTRATION DE CEREZYME®

En principe, les instructions initiales seront données à l'hôpital et le niveau de soutien requis du personnel infirmier de soins à domicile seront discutés et convenus par le médecin traitant et le patient et/ou aidant.

Si le patient préfère une assistance complète lors de la perfusion à domicile, le personnel infirmier de soins à domicile effectuera toute la procédure pour le patient. Si le patient préfère effectuer la procédure lui-même ou avec l'aide d'un aidant, le patient et/ou l'aidant recevront une formation de la part du personnel infirmier de soins à domicile pendant que la perfusion est préparée et administrée. Le personnel infirmier de soins à domicile expliquera et fera la démonstration complète de la procédure de perfusion au patient et/ou à l'aidant.

Lors des visites suivantes, le personnel infirmier de soins à domicile sera présent pour aider si nécessaire, mais le patient et/ou l'aidant passera progressivement à la réalisation d'une plus grande partie de l'administration sous les soins à domicile la supervision de l'infirmière jusqu'à ce qu'elle se sente en confiance avec l'ensemble de la procédure de perfusion.

Lors de la reconstitution et de l'administration de Cerezyme®, la procédure décrite dans le Résumé des Caractéristiques du Produit doit être strictement respectée (Se référer au Résumé des caractéristiques du produit local, voir Annexe 11.1).

Une agence de soins à domicile, un prestataire de soins ou un hôpital fournira l'équipement nécessaire pour administrer la perfusion à domicile.

Sanofi fournira à l'équipe de soins aux patients une formation à la perfusion à domicile et du matériel pédagogique.

5. ORGANISATION DE LA PERFUSION À DOMICILE

Les informations suivantes sont destinées à fournir des informations et des conseils à toutes les personnes impliquées dans les procédures d'organisation de la perfusion à domicile de Cerezyme®.

Patient

Généralités

Le patient et/ou l'aidant, et/ou l'agence de soins à domicile ont été informés par le médecin traitant médecin sur le traitement à fournir à domicile, les risques associés, les complications et le matériel d'une assistance médicale à domicile.

Le patient et/ou l'aidant ont connaissance de la maladie et sont capables de reconnaître les effets indésirables et comprendre la procédure à suivre si cela se produit. Le patient et/ou le soignant doit accepter le traitement à domicile.

Le patient et/ou l'aidant ont été correctement formés aux procédures de reconstitution et de perfusion de Cerezyme®.

L'environnement à domicile doit être propice au traitement par perfusion à domicile, y compris un environnement avec électricité, eau, accès téléphonique, réfrigération et espace physique pour soutenir la conservation de Cerezyme® et d'autres fournitures de perfusion.

- Si le patient réalise la procédure lui-même :
 - Le patient/soignant suivra strictement le mode d'administration prescrit de Cerezyme® comme indiqué dans le manuel du patient et le guide de reconstitution (Annexe 11.3).
 - Le patient/soignant enregistrera chaque perfusion de Cerezyme® dans le journal.

- Si le patient présente un effet indésirable pendant la perfusion, le patient/soignant doit interrompre immédiatement la perfusion et appeler le médecin traitant ou infirmière à domicile pour demander conseil.

Médical

Le patient doit être physiquement et mentalement capable de subir les perfusions à domicile. Le médecin traitant est responsable de la recommandation de recevoir les perfusions de Cerezyme® à la maison.

Le patient a un accès veineux ou un dispositif d'accès veineux central qui permet la perfusion.

Médecin traitant

- Le médecin traitant est responsable de l'initiation de toutes les actions administratives nécessaires, permettant à d'autres parties prenantes (pharmacie, infirmier, patient, soignant) de démarrer la perfusion à domicile.
- Le médecin traitant est responsable de la dose et du débit de perfusion. Tout changement dans l'administration de Cerezyme® doit être clairement communiqué au patient et décrit dans le journal de bord.
- Le patient doit faire l'objet d'une surveillance régulière des RAP et du maintien des objectifs thérapeutiques, conformément aux directives publiées pour les enfants ([Charrow, 2004](#)) et les adultes ([Weinreb, 2004](#)).

Hôpital/Pharmacie/Tiers

L'hôpital/la pharmacie/le prestataire tiers organisent la fourniture du médicament du patient pour chaque prescription ainsi que les équipements/matériaux requis.

Infirmièr(e) de soins à domicile

- Le personnel infirmier de soins à domicile est qualifié pour administrer des perfusions intraveineuses (IV).
- Le personnel infirmier de soins à domicile a reçu une formation sur Cerezyme® et est au courant des effets indésirables possibles et les mesures à prendre s'ils se produisent.
- Le personnel infirmier de soins à domicile établira avec le patient et/ou le soignant le niveau de soutien nécessaire.
- Le personnel infirmier de soins à domicile suivra strictement la méthode d'administration prescrite de Cerezyme® comme indiqué dans le journal.
- Pour chaque patient, le personnel infirmier de soins à domicile aura une tâche de coordination vis-à-vis du médecin traitant et le patient/aidant dans l'organisation du traitement à domicile.
- Le personnel infirmier de soins à domicile enregistre chaque administration de Cerezyme® dans le journal.
- En cas de RAP, le personnel infirmier de soins à domicile doit interrompre la perfusion et appeler le médecin traitant et/ou le numéro d'urgence national au **15** dans le journal de bord.

Tiers/aidant

Il est préférable qu'un aidant/tiers soit présent pendant la perfusion à domicile.

Le journal de bord (Annexe 11.4)

- Le journal sert de moyen de communication pour toutes les personnes impliquées dans l'administration Cerezyme® à domicile.

- Le journal doit être conservé au domicile du patient et sera tenu à jour par l'infirmier/patient/aidant à chaque administration de Cerezyme®.
- Le patient/soignant doit apporter le journal à l'hôpital à chaque rendez-vous pour son suivi et le ramenez chez lui à domicile par la suite.
- Dans le journal, le médecin traitant indique clairement la dose et le débit de perfusion, ainsi que tout changement apporté au schéma posologique.
- Le personnel infirmier de soins à domicile enregistre les résultats et les actions de l'entretien initial dans le journal de bord. Le personnel infirmier de soins à domicile, le patient et/ou l'aidant enregistre toutes les informations pertinentes provenant de visites ultérieures dans le journal.
- Dans le journal, le médecin traitant indique clairement ce qui doit être fait et quel médicament doit être administré en cas de RAP.

6. ADMINISTRATION DE CEREZYME®

6.1 Prescription

La dose de Cerezyme®, le débit de perfusion ainsi que tout changement seront déterminés par le médecin traitant.

6.2 Matériel auxiliaire

Les médicaments et les équipements nécessaires au traitement à domicile sont les suivants :

- Flacons de Cerezyme®
 - Doit être conservé à une température comprise entre +2 °C et +8 °C.
 - Fourni par l'hôpital/la pharmacie au patient ou à un tiers avec les prescriptions.
- Matériel de perfusion

- Lignes de perfusion, seringues, aiguilles, compresses, antiseptiques, etc. (fournis par le hôpital/pharmacie au patient ou délivré par l'agence de soins à domicile en cas de soins fourni par un membre du personnel infirmier de soins à domicile).
- Solution de NaCl à 0,9 % et eau stérile (fournie par la pharmacie locale au patient ou à un tiers disposant de la prescription appropriée).

6.3 Préparation de la perfusion de Cerezyme® pour une administration intraveineuse

Exigences

Fourni par l'hôpital/la pharmacie et/ou à un tiers avec les prescriptions correspondantes :

- Flacons de Cerezyme® (400 U par flacon) ;
Doivent être conservé à une température comprise entre +2 °C et +8 °C.
- Eau stérile pour préparations injectables pour reconstituer Cerezyme®
 - Solution de NaCl à 0,9 %, 2 x 100 ml ou 1 x 250 ml pour administration IV
 - Solution de NaCl à 0,9 %, 2 x 50 ml pour rincer la ligne de perfusion avant et après la perfusion
- Chlorhexidine 0,5 % dans de l'alcool 70 % (solution antiseptique)
- Nombre approprié de seringues de 10 ml et 50 ml en fonction de la dose de Cerezyme®
- 3 aiguilles hypodermiques stériles (1,1 x 40 mm)
- 1 aiguille papillon
- Filtre en ligne à faible liaison aux protéines de 0,2 µm
- Plateau d'aiguille hypodermique
- Ruban adhésif Micropore
- Médiswabs
- Bac pour objets tranchants
- Produit pour lavage à main

- Conditions supplémentaires en cas d'utilisation d'un dispositif d'accès veineux.
 - Héparine
 - Aiguilles pour héparine
 - Pack de pansements
 - Gants stériles
- Médicaments d'urgence (antihistaminiques et/ou corticoïdes)

Préparations

1. Préparez une zone de travail propre et placez le matériel nécessaire.
2. Les flacons de Cerezyme® doivent être retirés du réfrigérateur pour atteindre la pièce température environ 30 minutes avant la préparation.
3. Vérifiez la date de péremption imprimée au bas de l'emballage du flacon (n'utilisez pas Cerezyme® après la date d'expiration).
4. Vérifiez que le nombre de flacons reçus est correct.
5. Préparez uniquement le nombre de flacons requis pour 1 perfusion (Remarque : Cerezyme® ne peut pas être conservé sous forme reconstituée ou diluée pour une utilisation ultérieure).

Reconstituer Cerezyme®

1. Retirer le capuchon amovible du flacon de Cerezyme®.
2. Désinfecter le bouchon en caoutchouc du flacon de Cerezyme® avec de la chlorhexidine et laisser sécher à l'air libre.
3. Ouvrir l'eau stérile pour préparations injectables.
4. Prélevez le nombre requis de ml d'eau stérile dans la seringue. Reconstituez chaque flacon de 400 U avec 10,2 ml d'eau pour préparations injectables ; le volume reconstitué est de 10,6 ml.
5. Injecter l'eau délicatement dans un flacon de Cerezyme®.

6. Répétez le processus pour plus de flacons de Cerezyme® si nécessaire.
7. Agiter soigneusement le ou les flacon(s) pour mélanger la solution (éviter d'agiter fortement pendant le processus de reconstitution pour éviter la formation de mousse dans la solution).
8. De petites bulles peuvent apparaître après le mélange.
9. Laisser la solution se déposer pendant quelques minutes pour permettre à toutes les bulles présentes de disparaître et s'assurer que la poudre est correctement reconstituée.
10. Après reconstitution, Cerezyme® doit être inspecté visuellement avant utilisation. Parce qu'il s'agit d'une solution protéique, une légère floculation (décrite comme des fibres translucides fines) se produit occasionnellement après dilution. La solution reconstituée doit être un liquide limpide, incolore, exempt de corps étrangers.
11. Si vous remarquez des corps étrangers dans le liquide ou une décoloration du liquide, n'utilisez pas le produit et contacter le personnel infirmier à domicile.

Dilution

1. Désinfecter le bouchon/ouverture de 1 ou 2 poches de solution de NaCl 0,9 % à l'aide de chlorhexidine et laisser sécher à l'air libre.
2. Calculer la quantité de solution reconstituée de Cerezyme® présente dans les flacons et prélever la même quantité de la poche de solution de NaCl 0,9 %, créant ainsi suffisamment d'espace pour ajouter la solution reconstituée de Cerezyme®.

Par exemple, si la quantité prescrite est de 3 flacons de Cerezyme® de 400 unités chacun, retirez 30 ml (=3 x 10 ml) de solution de NaCl dans la poche de solution de NaCl. Ne jamais supprimer plus de la moitié du contenu de la poche de NaCl pour s'assurer qu'au moins la moitié de la solution diluée est composée de NaCl.

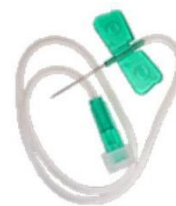
3. À l'aide d'une ou plusieurs seringues de 50 ml, prélevez 10 ml pour les flacons de 400 U afin de minimiser le nombre des opérations. Au moment du prélèvement de ces quantités, le produit reconstitué ne doit pas contenir de la mousse.
4. Injectez ensuite délicatement le volume total de solution reconstituée de Cerezyme® dans la poche de NaCl à 0,9 %.
5. Mélanger soigneusement cette solution Cerezyme®.
6. Il est recommandé de filtrer la solution diluée à travers un filtre en ligne à faible liaison protéique de 0,2 µm pendant l'administration.

Remplissage de la ligne de perfusion

1. Retirer le système de perfusion de l'emballage et le fermer à l'aide du clamp à roulette.
2. Connectez la pointe à la poche de NaCl 0,9 % et remplissez le système de perfusion en tenant la chambre de perfusion à l'envers et en ouvrant le clamp.
3. Remplir l'ensemble du système, éliminer les bulles d'air éventuelles et fermer le clamp à roulette.
4. Connecter la poche de perfusion contenant Cerezyme® au système en Y.

Insertion de l'aiguille dans la veine

1. Veillez à ce que des bandes de sparadrap soient suspendues, prêtes à l'emploi, et à ce que l'amorce du système de perfusion soit à portée de main. Placez la chlorhexidine à proximité, ainsi que des compresses.



2. Retirez l'aiguille à ailettes de l'emballage.
3. Demandez au patient de s'asseoir et de poser un bras sur la table (de préférence sur le tissu propre)
4. Appliquer le garrot et désinfecter la zone où l'aiguille doit être insérée puis laissez-la sécher.



5. Tirez sur la peau et insérez l'aiguille (avec le chas tourné vers le haut) légèrement en biais à travers la peau et dans la veine. Lorsque l'aiguille a pénétré dans la veine, un « éclair » de sang est visible au début de la tubulure.
6. Insérez l'aiguille d'environ 0,5 cm dans la veine pour vous assurer qu'elle ne ressortira pas immédiatement. Fixez l'aiguille papillon à l'aide d'un sparadrap.
7. Desserrez le garrot et retirez le bouchon du tube. Le tube se remplit alors de sang. Si ce n'est pas le cas, c'est que l'aiguille n'est pas correctement positionnée dans la veine. Il faut alors répéter l'opération.
8. Fixez la poche de perfusion préparée au support de perfusion et ouvrez la valve.

Administration

La solution reconstituée doit être administrée comme prescrit dans les 3 heures suivant la préparation. Le produit dilué dans une solution de NaCl à 0,9 % conservera la stabilité chimique s'il est conservé jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière.

La dose de Cerezyme®, le débit de perfusion ainsi que tout changement seront déterminés par le médecin traitant.

Une fois la perfusion de Cerezyme® terminée, le système est rincé avec une solution de NaCl à 0,9 % au même rythme et l'aiguille retirée.

6.4 Préparation de la perfusion de Cerezyme® en cas de dispositif d'accès veineux

Lorsque le patient dispose d'un dispositif d'accès veineux pour l'administration de Cerezyme®, on montrera au patient et/ou à l'aidant comment entretenir le dispositif.

L'entretien à domicile d'un dispositif d'accès veineux implique une irrigation régulière avec de l'héparine pour éviter la formation de caillots et le respect d'une technique stérile pour préserver

le dispositif des agents infectieux. Le patient et/ou le soignant seront informés des étapes nécessaires suivantes :

- Lors de l'utilisation, couvrir le site avec un pansement occlusif transparent. Aucun pansement n'est nécessaire lorsqu'il n'est pas utilisé.
- Rincer avec 5 ml de solution saline avant et après chaque utilisation.
- Rincer avec 5 ml d'héparine (100 U/mL) après chaque utilisation.

7. INFORMATIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ D'EMPLOI DE CEREZYME®

Environ 15 % des patients traités par Cerezyme® développent des immunoglobulines G (IgG) anticorps anti-imiglucérase pendant la première année de traitement. Les patients qui développent des anticorps IgG sont le plus susceptible de le faire dans les 6 mois suivant le traitement et développera rarement des anticorps dirigés contre Cerezyme® après 12 mois de traitement. Les patients présentant des anticorps anti-imiglucérase présentent un risque plus élevé de réactions d'hypersensibilité. Inversement, tous les patients présentant des symptômes d'hypersensibilité n'ont pas anticorps IgG détectable. Si un patient présente une réaction suggérant une hypersensibilité, des tests ultérieurs pour les anticorps anti-imiglucérase sont conseillés.

Le traitement par Cerezyme® doit être abordé avec prudence chez les patients qui ont présenté des symptômes d'hypersensibilité au produit. Les symptômes évocateurs d'une hypersensibilité pendant ou peu de temps après les perfusions, comprennent une éruption cutanée, un prurit, des bouffées vasomotrices, une urticaire, un angio-œdème, gêne thoracique, tachycardie, cyanose, dyspnée, toux, paresthésie, mal de dos et hypotension.

La perfusion doit être interrompue immédiatement si ces symptômes surviennent, et les patients doivent contacter leur médecin. La plupart des patients ont poursuivi le traitement avec succès après une réduction du débit de perfusion et prétraitement par antihistaminiques et/ou corticoïdes.

Les réactions indésirables au médicament sont répertoriées par classe de systèmes d'organes et par fréquence (fréquentes (1/100 à < 1/10), peu fréquents (1/1 000 à < 1/100) et rares (1/10 000 à < 1/1 000)) dans le Tableau 5-1 ci-dessous.

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

Tableau 5-1 : Liste des effets indésirables**

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses, céphalées, paresthésie*	
Troubles cardiaques		Tachycardie*, cyanose*	
Affections vasculaires		Bouffées congestives*, hypotension*	
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Dyspnée*, toux*		
Affections gastro-intestinales		Vomissements, nausées, crampes abdominales, diarrhée	
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité		Réactions anaphylactoides
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire/angio-œdème*, prurit*, rash*		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, dorsalgie*	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Gêne au site de perfusion, brûlure au site de perfusion, gonflement au site de perfusion, abcès stérile au site d'injection, gêne thoracique, fièvre, frissons, fatigue	
---	--	---	--

Des signes évocateurs d'une hypersensibilité (indiqués 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 antihistaminiques et/ou par corticoïdes. Les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de ces symptômes, il convient d'interrompre la perfusion et de contacter leur médecin. **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.

Source : Résumé des caractéristiques du produit (RCP) local, MAJ 03/2024

8. RAPPORT DE SÉCURITÉ

Un événement indésirable (EI) est défini comme tout événement médical fâcheux chez un patient ayant reçu un médicament qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec ce traitement. Un événement indésirable grave (EIG) implique une occurrence définie comme ayant au moins un des résultats ou caractéristiques suivants :

- Entraîne le décès
- Met en jeu le pronostic vital (tout événement dans lequel le patient était à risque de décès au moment de l'événement ; il ne fait pas référence à un événement qui aurait hypothétiquement pu causer le décès s'ils étaient plus sévères)
- Hospitalisation requise ou prolongation d'une hospitalisation existante
- Entraîne une invalidité/incapacité persistante ou significative (tout événement indésirable ayant entraîné une perturbation importante de la capacité d'une personne à mener des fonctions normales de la vie)
- Est une anomalie/malformation congénitale

- Est un événement médical important (tout événement qui, sur la base d'un peut mettre en danger le patient et nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale pour prévenir l'un des résultats énumérés ci-dessus)

En cas d'événement indésirable, veuillez remplir un formulaire d'EI (Annexe Formulaire d'événement indésirable 11.2) et contacter Sanofi -Pharmacovigilance dans les 24 heures sur l'adresse email : **pharmacovigilance.maroc@sanofi.com** ou appelez le titulaire de l'AMM local sur le numéro **00 212 522 66 90 00**. Si vous avez des questions sur un de nos produits contactez-nous à l'adresse suivante : infomed.mco@sanofi.com ou au numéro de téléphone **00 212 522 66 90 00**

9. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit local ([Annexe 11.1](#)) pour une indication complète et d'autres informations sur l'utilisation approuvée de Cerezyme® (imiglucérase).

10. RÉFÉRENCES

Hughes, D.A., A. Milligan and A. Mehta. Home therapy for lysosomal storage disorders. Br J Nurs 2007;16(22): 1384, 1386-9.

Belmatoug, N. and S. Mamine. Traitement à domicile de la maladie de Gaucher. Presse Med 2009;38: 2S46-249.

Starzyk, K., S. Richards, J. Yee, S.E. Smith and W. Kingma. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. Mol Genet Metab 2007;90(2): 157-63.

Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: Consensus recommendations. J Pediatr 2004;144:112-20.

Milligan, A., D. Hughes, S. Goodwin, L. Richfield and A. Mehta. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? Br J Nurs 2006;15(6): 330-3.

Weinreb N, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. Semin Hematol 2004;41(4 Suppl 5):15-22.

National Healthcare Protocol for Gaucher Disease, Haute Autorité de Santé, 2007 – www.has-sante.fr

11. ANNEXES

- 11.1. Résumé des caractéristiques du produit**
- 11.2. Formulaire d'événement indésirable**
- 11.3. Guide de reconstitution des professionnels de santé**
- 11.4. Journal du patient**

11.1. Résumé des caractéristiques du produit**Résumé des caractéristiques du produit****1) Dénomination du médicament :**

Cerezyme® 400 U, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2) Composition qualitative et quantitative en principe actif et en excipients

:

Principe actif	Quantité par flacon de 20 ml
Imiglucérase	400 U
Excipients	
Mannitol	320 mg
Citrate de sodium	145 mg
Acide citrique monohydraté	10 mg
Polysorbate 80	≤1.4 mg
Azote	Qs

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

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

* Une unité enzymatique (U) est définie comme la quantité d'enzyme qui catalyse l'hydrolyse d'une micromole du substrat synthétique para-nitrophényl-b-D-glucopyranoside (pNP-Glc) en une minute à 37°C.

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

Excipients à effet notoire :

Chaque flacon contient 41 mg de sodium

3) Formes pharmaceutiques et présentations :

Chaque flacon de CEREZYME® renferme 400 UI d'Imiglucérase sous forme de poudre stérile. Le produit sera commercialisé en boîte unitaire.

CEREZYME® est présenté en flacons de 20 ml en verre transparent de type I. la fermeture est assurée par un bouchon en butyle siliconé, muni d'une capsule de sécurité détachable.

4)Données cliniques

4.1 /Indications thérapeutiques

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

Les manifestations non neurologiques de la maladie de Gaucher comprennent un ou plusieurs des troubles suivants :

- Anémie, après exclusion de toute autre cause telle qu'une carence en fer
- Thrombocytopénie
- Anomalies osseuses, après exclusion de toute autre cause telle qu'une carence en vitamine D
- Hépatomégalie ou splénomégalie

4.2 /Posologie et mode d'administration :

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

Posologie

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

Divers schémas posologiques ont prouvé leur efficacité dans le traitement d'une partie ou de l'ensemble des manifestations non neurologiques de la maladie. Une posologie initiale de 60 U/kg de poids corporel à raison d'une administration toutes les 2 semaines a permis d'améliorer les paramètres hématologiques et viscéraux en 6 mois de traitement et la poursuite du traitement a interrompu la progression de la maladie osseuse, voire entraîné son amélioration. L'administration de doses de l'ordre de 15 U/kg de poids corporel une fois toutes les 2 semaines a permis d'améliorer les paramètres hématologiques et de réduire l'hypertrophie des organes

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

Population pédiatrique

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

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

Mode d'administration

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

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

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

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

4.3 /Contre-indications :

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

4.4 /Mises en garde et Précautions particulières 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).

Sodium

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

Traçabilité

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

4.5 /Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 /Fécondité, grossesse et allaitement :

Grossesse

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

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

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

Il doit être conseillé aux femmes non traitées de 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.

Allaitement

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

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

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

4.8 /Effets indésirables :

Tableau des effets indésirables

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

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

		fièvre, frissons, fatigue	
--	--	------------------------------	--

Des signes évocateurs d'une hypersensibilité (indiqués 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 antihistaminiques et/ou par corticoïdes. Les patients doivent être informés qu'en cas de survenue de ces symptômes, il convient d'interrompre la perfusion et de contacter leur médecin.

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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via l'adresse email : pharmacovigilance.maroc@sanofi.com / Tel standard : +212 (0)5 22 66 90 00.

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) Propriétés pharmacologiques :

5.1/ Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Les cellules de Gaucher sont préférentiellement localisées dans le foie, la rate et la moelle osseuse et parfois, dans les poumons, les reins et l'intestin. Cliniquement, la maladie de Gaucher a une expression phénotypique hétérogène. Les manifestations les plus fréquentes de la maladie sont l'hépto-splénomégalie, la thrombocytopénie, l'anémie et les atteintes osseuses. Ces dernières sont souvent les manifestations cliniques les plus handicapantes et invalidantes de la maladie de Gaucher. Ces atteintes osseuses peuvent se manifester par une infiltration médullaire, une ostéonécrose, des douleurs et des crises osseuses, une ostéopénie et une ostéoporose, des fractures pathologiques et un retard de croissance. La maladie de

Gaucher est associée à une augmentation de la production de glucose et à une augmentation du métabolisme basal, pouvant contribuer à la fatigue et à la cachexie. Les patients atteints de la maladie de Gaucher peuvent également présenter une faible capacité de réponse inflammatoire. En outre, la maladie de Gaucher a été associée à un risque accru d'anomalies des immunoglobulines, telles qu'une hyperimmunoglobulinémie, une gammopathie polyclonale, une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) ou un myélome multiple. L'histoire naturelle de la maladie de Gaucher est habituellement marquée par une aggravation progressive, avec le risque d'apparition de complications irréversibles de plusieurs organes au cours du temps. Les manifestations cliniques de la maladie de Gaucher peuvent affecter la qualité de vie. La maladie de Gaucher est associée à une augmentation de la morbidité et à une mortalité précoce.

Les signes et symptômes observés dans l'enfance sont généralement le reflet d'une forme plus grave. Chez les enfants, la maladie de Gaucher peut notamment se traduire par un retard de croissance ou de puberté.

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

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité cliniques

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

organiques ayant une vitesse de renouvellement plus lente, tels que le compartiment osseux.

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

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

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

6.1/ Incompatibilité :

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

6.2/ Durée de conservation et précautions particulières de conservation :

Flacons non ouverts :

36 mois.

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

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.

6.3/ Nature et contenu de l'emballage extérieur :

CEREZYME® est présenté en flacons de 20 ml en verre (transparent) borosilicaté de type I.

La fermeture est assurée par un bouchon en butyle siliconé, muni d'une capsule de sécurité détachable.

Un surremplissage (0,6 ml) est effectué pour chaque flacon afin de permettre le prélèvement d'un volume suffisant pour garantir la précision de la quantité administrée

Présentations : 1 flacons par boîte.

6.4/ Précautions particulières d'élimination et de manipulation :

Chaque flacon de Cerezyme est réservé à un usage unique.

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables et diluée dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% puis administrée par perfusion.

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

On pourra parfois procéder à de petits ajustements pour éviter d'avoir à jeter des flacons partiellement utilisés. Il est possible de ramener la posologie à la dose contenue dans le nombre le plus proche de flacons entiers dans la mesure où cela ne modifie pratiquement pas la posologie mensuelle.

Respecter les règles d'asepsie*Reconstitution*

Reconstituer chaque flacon avec 10,2 ml d'eau pour préparations injectables; éviter d'injecter avec force l'eau pour préparations injectables et homogénéiser doucement pour éviter de faire mousser la solution. La solution reconstituée a un volume de 10,6 ml et son pH est de 6,2 environ.

Après reconstitution, un liquide clair et incolore, dépourvu de matière étrangère, est obtenu. La solution reconstituée doit ensuite être diluée. Avant toute nouvelle dilution,

vérifier visuellement l'absence de particules étrangères ou d'une coloration anormale de la solution reconstituée dans chaque flacon. Ne pas utiliser les flacons contenant des particules étrangères ou présentant une couleur anormale. Après reconstitution, diluer rapidement les flacons et ne pas les conserver en vue d'une utilisation ultérieure.

Dilution

La solution reconstituée contient 40 unités d'imiglucérase par ml. Le volume reconstitué permet le retrait précis de 10,0 ml (équivalant à 400 unités) de chaque flacon. Prélever 10,0 ml de solution reconstituée dans chaque flacon et mélanger les aliquotes provenant des différents flacons. Diluer ce mélange avec une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% de façon à obtenir un volume final de 100 à 200 ml. Homogénéiser délicatement.

Administration

Il est recommandé d'administrer la solution diluée à travers un filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéinique afin de retenir toutes les particules de protéines, ce qui n'entraînera pas de perte de l'activité de l'imiglucérase. Il est recommandé d'administrer la solution diluée dans les 3 heures qui suivent. Le produit dilué dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% et conservé à une température comprise entre 2°C et 8°C, à l'abri de la lumière, reste stable pendant 24 heures mais la sécurité microbiologique est conditionnée par le respect des règles d'asepsie au cours de la reconstitution et de la dilution du produit.

Cerezyme ne contient pas de conservateur. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7) Conditions de prescription et de délivrance :

Tableau A (liste I).

8) Etablissement pharmaceutique industriel demandeur :

Sanofi-aventis Maroc

Route de Rabat R.P 1
B.P. 2611 Aïn Sebaâ
20250 CASABLANCA

9) Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le pays d'origine en cas de produit sous licence :

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays bas

10) Nom et adresse du fabricant de la substance active :

Lonza Biologics, Inc.

101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
United States

Resilience Boston, Inc.

500 Soldiers Field Road
Allston, MA 02134
United States

Genzyme Corporation

8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue
Framingham, Massachusetts, 01701
USA

11) Nom et adresse du fabricant du produit fini :

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford, Ireland

12) Nom et adresse du site de contrôle du produit fini :

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford, Ireland

Resilience Boston, Inc.

500 Soldiers Field Road
Allston, MA 02134
United States.

Eurofins Biopharma Product Testing Ireland Limited,
Clogherane, Dungarvan,
Co. Waterford, Ireland.

13) Nom et adresse du site de conditionnement primaire, secondaire et de libération de lot

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

14) Nom et adresse du responsable de la libération de lot au Maroc

Sanofi aventis Maroc
Route de Rabat R.P.1
B.P. 2611 Aïn Sebaâ
20250 Casablanca

11.2. Formulaire des événements indésirables

Imiglucerase (Cerezyme®) **Targeted Follow-up Form (coversheet)**

Veuillez fournir les informations demandées ci-dessous dans les sections dédiées du support utilisé pour fournir les données (c'est-à-dire le formulaire de recueil de données de sécurité ou le portail Sanofi).

● **Informations sur le patient :**

- Taille

- Poids

● **Produit(s) suspect(s) :**

- Dose en unités/kg ou en unités totales

- Calendrier d'administration : indiquer la fréquence à laquelle le patient reçoit le médicament

- Date de la dernière dose d'Imiglucérase avant cet événement

- Mesures prises :

- Augmentation de la dose
- Dose inchangée (par exemple, le patient a reçu la dose complète)
- Dose réduite (par exemple, le patient a reçu une dose inférieure à la dose cible lors de la perfusion)
- Retrait de la dose (uniquement en cas de retrait permanent)
- Sans objet

● **Médicaments concomitants (par exemple, médicaments, dispositifs, vaccins) :**

- Des médicaments ont-ils été administrés avant la perfusion ? Si oui, veuillez préciser :

- Nom du produit
- Dose
- Date de la première utilisation avant la perfusion
- Date de la dernière utilisation avant la perfusion (ou en cours)

● **Antécédents médicaux/facteurs de risque :**

- Phénotype de la maladie de Gaucher : Type 1, Type 2 ou Type 3

- Dans la section des antécédents médicaux, veuillez également détailler tout autre effet indésirable médicamenteux que le patient a subi dans le passé et qui a été attribué à ce traitement TES (Traitement enzymatique substitutif) actuel.

● Description de l'événement/du déroulement clinique rapporté(e) :

- L'événement indésirable a-t-il été associé à une perfusion à domicile ou en milieu clinique ?

- Si la perfusion a été réalisée à domicile, veuillez fournir les informations suivantes :

- Date de la première perfusion à domicile du patient ?
- Combien de perfusions à domicile environ le patient a-t-il reçues jusqu'au moment de l'événement indésirable ?
- Qui a administré la perfusion à domicile associée à cet événement (par exemple, le patient, un membre de la famille, un thérapeute en perfusion, une infirmière, etc.)
- Un filtre en ligne de 0,2 micron a-t-il été utilisé pour la perfusion ?
- Un événement indésirable similaire s'est-il produit lors d'une perfusion à l'hôpital ?

- S'agissait-il d'une **réaction associée à la perfusion** (c'est-à-dire des effets secondaires liés à la perfusion survenant pendant ou dans les 24 heures) ?

Si non, veuillez le mentionner dans la description de l'événement.

Dans l'affirmative, veuillez fournir les informations suivantes :

- Combien de temps après le début de la perfusion la réaction a-t-elle commencé ?
 - Quelle était sa gravité (légère, modérée ou grave) ?
 - Un traitement correctif a-t-il été administré ?
 - Une erreur médicamenteuse susceptible d'expliquer l'événement a-t-elle été constatée pendant la perfusion ?
 - Quels examens de laboratoire ont été demandés (le cas échéant), quand l'échantillon a-t-il été prélevé et quels ont été les résultats (indiquer la valeur de référence et l'intervalle normal) ?
 - Quels tests immunologiques (le cas échéant) ont été demandés, quand l'échantillon a-t-il été prélevé et quels en ont été les résultats ?
- Veuillez préciser si des **mesures supplémentaires ont été prises pendant la perfusion** (par exemple, ralentissement du débit de la perfusion, interruption de la perfusion puis reprise, arrêt de la perfusion sans reprise).
- L'événement aurait-il pu être dû à une **aggravation de la maladie sous-jacente ou à une diminution de l'effet du médicament** ? Si oui, veuillez préciser laquelle des deux raisons est la plus probable.

- Si l'événement est **une erreur médicamenteuse** (défaillance involontaire dans le processus de traitement médicamenteux qui entraîne ou risque d'entraîner un préjudice pour le patient), veuillez fournir les informations suivantes :

- Utilisez les définitions ci-dessous pour décrire le type d'erreur :
 - **Potentielle** (reconnaissance des circonstances qui pourraient conduire à une erreur de médication, et qui peuvent ou non impliquer un patient)
 - **Interceptée** (une erreur s'est produite, mais a été reconnue et interceptée avant que le patient ne reçoive/utilise le produit)
 - **Réelle**, y compris la date de survenue, la date de reconnaissance et si l'erreur a entraîné un EI.
- Au cours de quelle étape du processus ci-dessous l'erreur s'est-elle produite pour la première fois ?
 - Prescription : indiquer la dose prescrite, le taux d'administration et la fréquence.
 - Stockage
 - Dispensation
 - Préparation de l'administration
 - Administration
 - Surveillance des médicaments
- Dans quel lieu l'erreur s'est-elle produite pour la première fois ?
 - Hospitalisation (hôpital, maison de repos, maison de soins)
 - En consultation externe (médecin généraliste, spécialiste, ambulatoire)
 - Pharmacie (par exemple, hôpital, pharmacie)
 - Privé (par exemple, à domicile)
 - Autre, veuillez préciser
- Quel(s) facteur(s) contributif(s) a (ont) pu conduire à l'erreur, le cas échéant ? Voici quelques exemples :
 - Facteurs liés au patient ou au personnel soignant : comportement (par exemple, distraction, fatigue), performance (par exemple, violation des normes de soins), communication (par exemple, écriture illisible sur les ordonnances, enregistrements de sortie), incompréhension, méconnaissance de la posologie, de la méthode d'administration.

- Facteurs liés au travail : tels que l'environnement de travail, les problèmes de dotation en personnel, la charge de travail, le travail posté, la politique des soins de santé, la transition des soins aux patients.
 - Facteurs indépendants de la volonté du prestataire de soins ou du patient : indisponibilité des médicaments, problèmes liés aux logiciels informatiques, etc.
 - Autres, veuillez fournir des détails
- Quelles covariables définissant la population traitée ont pu conduire à l'erreur, le cas échéant ? Exemples :
 - Ajustement de la dose en fonction de l'âge, du poids, de l'indice de masse corporelle
 - Augmentation normale du poids liée à l'âge chez un patient pédiatrique en croissance
 - Transitions de soins telles que l'admission et la sortie.
 - Co-morbidités et polypharmacie
 - Si la même erreur s'est produite dans le passé, précisez la fréquence à laquelle elle s'est produite.

Joignez le résumé de sortie si le patient a été hospitalisé en raison de l'événement indésirable.

11.3. Guide de reconstitution des professionnels de santé

Guide de reconstitution des professionnels de santé pour Cerezyme® – Traitement de la maladie de Gaucher –

Préparation

1. Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C
2. Préparer l'équipement :
 - Le nombre de flacons de Cerezyme® requis est déterminé en fonction du poids et de la dose du patient. Chaque flacon contient 400 unités d'imiglucérase. Environ 30 minutes avant la préparation, les flacons doivent être retirés du réfrigérateur pour atteindre la température ambiante. Vérifiez la date de péremption imprimée en bas sur le fond du flacon (ne pas utiliser Cerezyme® après la date de péremption).
 - Eau stérile pour préparations injectables pour reconstituer Cerezyme®.
 - Solution de NaCl à 0,9 %, 2 x 100 ml ou 1 x 250 ml pour administration IV.
 - Solution de NaCl à 0,9 %, 2 x 50 ml pour rincer la ligne de perfusion avant et après la perfusion.
 - Chlorhexidine 0,5 % dans de l'alcool 70 % (solution antiseptique).
 - Nombre approprié de seringues de 10 ml et 50 ml en fonction de la dose de Cerezyme®.
 - 3 aiguilles hypodermiques stériles (1,1 x 40 mm) ; 1 aiguille papillon.
 - Un filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéique est recommandé.
 - Plateau pour aiguilles hypodermiques ; bande microporeuse ; compresses médicales ; poubelle pour objets tranchants ; lave-mains.

Reconstitution à l'eau stérile.

3. Retirer le capuchon amovible du flacon de Cerezyme®.
4. Désinfectez le bouchon en caoutchouc du flacon de Cerezyme® avec de la chlorhexidine et laissez-le sécher à l'air libre.
5. Ouvrir l'eau stérile pour préparations injectables.
6. Prélevez 10,2 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans la seringue.
7. Injecter doucement l'eau stérile sur la paroi en verre de chaque flacon.
8. Agiter délicatement le ou les flacon(s) pour mélanger la solution (éviter d'agiter énergiquement pendant le processus de reconstitution pour éviter la formation de mousse dans la solution).
9. De petites bulles peuvent apparaître après le mélange.

10. Laisser la solution se déposer pendant quelques minutes pour permettre à toutes les bulles présentes de disparaître et pour s'assurer que la poudre est correctement reconstituée (vérifier l'absence de particules étrangères ou de décoloration).

Dilution dans du NaCl à 0,9 %

11. Désinfecter le bouchon/ouverture de 1 ou 2 poches de solution de NaCl 0,9 % à l'aide de chlorhexidine et laisser sécher à l'air libre.
12. Calculez la quantité de solution reconstituée de Cerezyme® présente dans les flacons et prélevez la même quantité provenant de la poche de solution de NaCl, créant ainsi suffisamment d'espace pour ajouter la solution de Cerezyme® reconstitué.

Par exemple, si la quantité prescrite est de 3 flacons de Cerezyme® de 400 unités chacun, retirez 30 ml (= 3 x 10 ml) de solution de NaCl dans la poche de solution de NaCl. Ne retirez jamais plus de la moitié des contenus de la poche de NaCl pour s'assurer qu'au moins la moitié de la solution diluée est constituée de NaCl.
13. À l'aide d'une ou plusieurs seringues de 50 ml, 10 ml (flacon de 400 U) des flacons reconstitués. Lorsque ces quantités sont aspirés, le produit reconstitué ne doit pas contenir de mousse. Injecter délicatement le volume total de la solution reconstituée de Cerezyme® dans la poche de solution de NaCl à 0,9 %.
14. Mélanger soigneusement cette solution Cerezyme®.
15. La solution diluée doit être filtrée à l'aide d'un filtre en ligne à faible fixation protéique de 0,2 µm pendant administration.

Administration

16. La dose de Cerezyme® et le débit de perfusion seront déterminés par le médecin traitant.
17. Cerezyme® doit être administré par perfusion intraveineuse.
18. La solution doit être administrée dans les trois heures suivant la reconstitution.
19. Avant le début de la perfusion, remplir le système de perfusion avec la solution mélangée ; remplir tout le système pour lui retirer toutes les bulles d'air qui peuvent être présentes.
20. À la fin de la perfusion, pour s'assurer que la dose totale de traitement est administrée, rincez la tubulure à l'aide d'une poche de 50 ml de NaCl 0,9 %, sans augmenter le débit de perfusion.
21. Compte tenu de la sécurité microbiologique, la préparation doit être utilisée immédiatement. Si la préparation ne peut pas être utilisée immédiatement, il peut être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant une période maximale de 24 heures.

Traitement à domicile

L'environnement à domicile doit être propice au traitement par perfusion à domicile, y compris un environnement propre avec électricité, eau, accès téléphonique, réfrigération et espace physique pour le stockage de Cerezyme® et du matériel de perfusion.

Il est préférable qu'un aidant/tiers soit présent avec le patient.

Le patient et/ou l'aidant ont été correctement formés aux procédures de reconstitution de Cerezyme® et de perfusion.

Un système de perfusion portable comme un diffuseur portable peut être utilisé (système de perfusion à pression positive).

Événements indésirables

Les effets indésirables liés à la voie d'administration rapportés chez les patients sont une gêne, un prurit, brûlure, gonflement ou abcès stérile au site de la ponction veineuse.

Les symptômes évocateurs d'une hypersensibilité survenant pendant ou peu de temps après les perfusions comprennent une éruption cutanée, un prurit, des bouffées vasomotrices, une urticaire, un angio-œdème, une gêne thoracique, une tachycardie, une cyanose, une dyspnée, une toux, une paresthésie, un mal de dos et une hypotension.

Ces symptômes répondent généralement au traitement par antihistaminiques et/ou corticoïdes. La perfusion doit être interrompue immédiatement si ces symptômes surviennent.

D'autres symptômes peu fréquents (1/1 000 à < 1/100) sont des étourdissements, des maux de tête, des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, de la diarrhée, des arthralgies, de la fièvre, des frissons et de la fatigue.

Rarement (1/10 000 à < 1/1 000), des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées.

- (1) L'utilisation de Cerezyme (imiglucérase) est indiquée comme traitement enzymatique substitutif à long terme chez les 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 une ou plusieurs des affections suivantes : anémie, après exclusion de toutes les autres causes telles que carence en fer ; thrombocytopénie ; manifestations osseuses, après exclusion de toutes les autres causes telles qu'une carence en vitamine D ; une hépatomégalie ou une splénomégalie.

11.4. Journal du patient**Le journal de bord de Cerezyme pour la perfusion à domicile**

Données générales

Patient	Nom :	
	Adresse :	
	Ville :	
	Téléphone :	
Infirmière	Nom :	
	Organisation :	
	Téléphone :	
Médecin traitant	Nom :	
	Hôpital :	
	Adresse :	
	Ville :	
	Téléphone :	
Pharmacie	Nom :	
	Adresse :	
	Ville :	
	Téléphone :	

Détails de l'administration (à remplir par le médecin traitant)

Cerezyme® administré depuis	Date (jj-mmm-aaaa) :
Première perfusion à domicile	Date (jj-mmm-aaaa) :
Raisons de la perfusion de Cerezyme® à domicile	
Veuillez indiquer le soutien à fournir par l'infirmier(e)	
Schéma posologique de Cerezyme® (dose, fréquence et le débit de perfusion)	

Détails du traitement d'urgence (à remplir par le médecin traitant)

Actions nécessaires en cas de réaction grave associée à la perfusion : 1. Arrêter la perfusion 2. Appelez le numéro d'urgence national <15> 3. Appeler le médecin
--

Données de perfusion (à remplir par le personnel infirmier de soins à domicile et/ou le patient et/ou l'aidant)

Date de la perfusion	Date (jj-mmm-aaaa)
Etat de santé général du patient : Problèmes/ remarques spécifiques	
Dose de perfusion	
Numéro de lot / Nombre de flacons utilisé	
Durée d'administration	
Taux d'administration	
Problèmes/Remarques (lié à la perfusion, par ex. effets indésirables)	

Date de la perfusion	Date (jj-mmm-aaaa)
Etat de santé général du patient : Problèmes/ remarques spécifiques	
Dose de perfusion	
Numéro de lot / Nombre de flacons utilisé	
Durée d'administration	
Taux d'administration	
Problèmes/Remarques (lié à la perfusion, par ex. effets indésirables)	

Date de la perfusion	Date (jj-mmm-aaaa)
Etat de santé général du patient : Problèmes/ remarques spécifiques	
Dose de perfusion	
Numéro de lot / Nombre de flacons utilisé	
Durée d'administration	
Taux d'administration	
Problèmes/Remarques (lié à la perfusion, par ex. effets indésirables)	

Date de la perfusion	Date (jj-mmm-aaaa)
Etat de santé général du patient : Problèmes/ remarques spécifiques	
Dose de perfusion	
Numéro de lot / Nombre de flacons utilisé	
Durée d'administration	
Taux d'administration	
Problèmes/Remarques (lié à la perfusion, par ex. effets indésirables)	

Veillez toujours se référer aux mentions légales complètes avant toute prescription. Pour y accéder, veuillez scanner le QR code ci-dessous :



Date de mise à jour des mentions légales : 03/2024

MAT-MA-2400454

Pour signaler un cas de pharmacovigilance à Sanofi, vous pouvez nous contacter par téléphone au 00 212 522 66 90 00 ou par mail : pharmacovigilance.maroc@sanofi.com

Si vous avez des questions sur le produit, contactez-nous à l'adresse suivante : infomed.mco@sanofi.com ou par téléphone au 00212 522 66 90 00

Sanofi-aventis Maroc Route de Rabat R.P 1,Ain Sbaâ. 20250 CASABLANCA
MAROC

Tél : 00 212 522 66 90 00 / www.sanofi.ma

Veillez toujours se référer aux mentions légales complètes avant toute prescription. Pour y accéder, veuillez scanner le QR code à la dernière page. Date de mise à jour des mentions légales : 03/2024