

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION

UPLYSO 200 unités, poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 200 unités * de taliglucérase alfa**.

Après reconstitution, la solution contient 40 unités (environ 6 mg) de taliglucérase alfa par ml (200 U/5 ml)

* Une unité enzymatique (U) est définie par la quantité d'enzyme nécessaire pour catalyser l'hydrolyse d'une micromole (μmol) de substrat synthétique de para-nitrophénol- β -D-glucopyranoside (pNP-Glc) par minute à 37 °C.

** La taliglucérase alfa est une forme recombinante de glucocérébrosidase humaine exprimée dans des cellules de carottes transformées en suspension, qui porte naturellement des structures terminales de type mannose pour cibler les macrophages.

Liste des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé, qui peut former un agglomérat.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif au long cours chez des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher non neuropathique (type I) en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée disponible et selon les recommandations de l'Afssaps sur la prise en charge des patients atteints de la maladie de Gaucher.

4.2 Posologie et mode d'administration

UPLYSO (taliglucérase alfa) 200 U, poudre pour solution pour perfusion, doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de santé.

Posologie

La dose initiale recommandée est comprise entre 30 U/kg et 60 U/kg de poids corporel administrée toutes les deux semaines.

La posologie pourra être ajustée individuellement compte tenu de l'hétérogénéité et de la nature polyviscérale de la maladie de Gaucher, tout en continuant de surveiller soigneusement les paramètres de réponse thérapeutique et l'état général du patient.

A ce titre sera réalisé à l'initiation du traitement puis tous les 2 mois, un bilan hématologique comprenant un dosage de l'hémoglobine, des plaquettes et des globules blancs ainsi qu'un dosage de la chitriosidase.

Mode d'administration

A administrer par perfusion intraveineuse sur une période d'une à deux heures.

Les patients devront être surveillés attentivement, en milieu hospitalier, pendant toute la durée de la perfusion (2 heures) et au moins une heure après la fin de la perfusion.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution d'Uplyso, voir rubrique 6.5 ;

Patients prétraités

La taliglucérase alfa, comme l'imiglucérase, est une forme recombinante de glucocérébrosidase humaine.

Il existe une équivalence pharmacologique de posologie entre taliglucérase et imiglucérase.

En effet, une unité enzymatique (U) est définie par la quantité d'enzyme nécessaire pour catalyser l'hydrolyse d'une micromole de substrat synthétique de para-nitrophénol- β -D-glucopyranoside (pNP-Glc) par minute à 37 C. L'unité enzymatique est donc une entité indépendante du produit utilisé : 60 U de taliglucérase alfa correspondent à l'hydrolyse de 60 micromoles du substrat, et c'est également à 60 micromoles de substrat que correspondent 60 U d'imiglucérase.

C'est sur cette base que les études cliniques d'efficacité et de tolérance de taliglucérase alfa ont porté sur les mêmes posologies qu'imiglucérase (30 à 60 U/kg).

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données actuellement permettant d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'UPLYSO (taliglucérase alfa) 200 U, poudre pour solution pour perfusion, chez les patients âgés de moins de 18 ans.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active (taliglucérase alfa) ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration de taliglucérase alfa doit être prescrite par un médecin expérimenté dans le traitement de patients atteints de la maladie de Gaucher.

Réactions allergiques

Des cas d'hypersensibilité dont certaines graves ont été rapportés chez environ 6% des patients traités et parfois lors de la première administration. Ces cas ont été observés chez des patients naïfs de toute enzymothérapie ou ayant déjà reçu de l'imiglucérase. Il est à noter que certains de ces patients avaient reçu une prémédication.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir lors du traitement, aussi, des mesures médicales appropriées doivent pouvoir être mises en place lors de toute administration par perfusion de solution d'UPLYSO.

En cas de réactions sévères, le traitement devra être arrêté et les mesures médicales d'urgence classiques être mises en œuvre.

Le traitement par UPLYSO doit être mis en œuvre avec précaution chez les patients ayant eu des symptômes d'hypersensibilité à tout autre traitement enzymatique substitutif. Chez ces patients, il doit être administré une prémédication par antihistaminique et corticoïde et réduire la vitesse de perfusion.

En cours de traitement, en cas de réactions d'hypersensibilité, le médecin fera procéder à un nouveau prélèvement sanguin en vue d'un dosage des anticorps anti-taliglucérase alfa.

Réactions liées à la perfusion

L'administration par perfusion de protéines peut être associée à des réactions liées ou non à la formation d'anticorps. Il peut s'agir de prurit, éruption, urticaire, angioedème, difficultés respiratoires, dyspnée, toux, cyanose et hypotension.

Les effets indésirables liés à la perfusion rapportés lors des essais cliniques ont été : vertiges, maux de tête, hypotension, hypertension, nausées, asthénie, fièvre.

En cas de réaction à la perfusion, le médecin doit décider, au cas par cas, en fonction de la sévérité de la réaction si :

- la perfusion doit être ralentie ou arrêtée temporairement ou définitivement,
- un traitement comprenant des antihistaminiques, antipyrétiques et/ou corticoïdes doit être mis en place.

Chez les patients ayant des antécédents de réactions liées à la perfusion une prémédication par avec des antihistaminiques et/ou des corticoïdes et des antipyrétiques doit être envisagée.

Réponse immunitaire

Six pour cent (6 %) des patients traités au cours des essais cliniques ont développé des anticorps IgG dirigés contre taliglucérase alfa pendant neuf mois de traitement. Il n'est pas apparu d'association claire entre la présence des anticorps et les réactions d'hypersensibilité. Aucun des patients ayant présenté des symptômes d'hypersensibilité ne présentait d'anticorps IgG détectables.

Recherche d'anticorps

En vue d'investiguer, si nécessaire, l'apparition éventuelle d'anticorps, un échantillon sanguin seront prélevés avant l'initiation du traitement puis conservés au congélateur en vue d'un éventuel dosage en cas d'apparition de réactions allergiques.

Au cours du traitement, en cas de réactions d'hypersensibilité, le médecin fera procéder à un nouveau prélèvement sanguin pour un dosage d'anticorps anti-taliglucérase alfa.

Pour les modalités de préparation et de congélation des prélèvements sanguins : voir fiche spécifique de préparation et d'envoi des échantillons en annexe D₇ du protocole d'utilisation thérapeutique.

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

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude adéquate et contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. En conséquence Uplyso doit être utilisé au cours de la grossesse uniquement si l'état de la patiente le nécessite.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

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

Uplyso 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

La sécurité d'emploi de taliglucérase alfa a été évaluée au cours de 5 études cliniques menées chez une centaine de patients âgés de plus de 18 ans, atteints de la maladie de Gaucher.

Dans toutes les études, taliglucérase alfa a été administré à des doses comprises entre 15 et 90 U/kg, pendant 9 à 30 mois. Certaines données de sécurité d'emploi viennent de patients ayant été exposés à taliglucérase alfa pendant plus de 2,5 ans.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été les céphalées, observées chez environ 6,3 % des patients.

Tableau 1 : Événements indésirables notifiés au cours de l'étude clinique pivot

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée, sensation vertigineuse
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit, irritation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Spasmes musculaires, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Glycosurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Sensation de chaleur

Des symptômes d'hypersensibilité ont été observés chez environ 6,3 % des patients, et se sont traduits par les manifestations suivantes : prurit, bouffées vasomotrices, urticaire, œdème de Quincke, gêne thoracique, dyspnée, toux, cyanose, hypotension, bronchospasme et choc anaphylactique (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La taliglucérase alfa est une forme active recombinante d'une enzyme lysosomiale humaine, la β -glucocérébrosidase, qui est exprimée dans un système de bioréacteur jetable provenant de cellules de racine de carotte transformées. La β -glucocérébrosidase (β -D-glucosyl-N-acylsphingosine glucohydrolase, E.C. 3.2.1.45) est une enzyme glycoprotéique lysosomiale qui catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside (un glycolipide) en glucose et en céramide.

Études cliniques

L'efficacité d'UPLYSO (taliglucérase alfa) 200 U, poudre pour solution pour perfusion, a été évaluée au cours d'une étude de phase III, multicentrique, en double aveugle, randomisée à la posologie de 30 ou 60 U/kg de taliglucérase a été menée chez 31 patients, âgés d'au moins 18 ans, atteints de la maladie de Gaucher naïfs à une enzymothérapie substitutive. Des perfusions intraveineuses ont été administrées toutes les deux semaines pendant neuf mois (38 semaines). Trente et un (31) patients traités avec 30 U/kg (n = 15) ou 60 U/kg (n = 16) ont été évalués quant à l'efficacité. Quinze patients étaient des hommes. La moyenne d'âge a été de 36,1 ans avec des âges compris entre 19 et 74 ans.

Les deux groupes posologiques ont montré une réduction hautement significative du volume de la rate à la visite du 9^e mois (30 U/kg, 26,91 % ; 60 U/kg, 38,01 % ; les deux comparaisons p < 0,0001). En outre, les deux groupes posologiques ont montré une réduction du volume de la rate à la visite du 6^e mois (30 U/kg, 22,21 % ; 60 U/kg, 29,94 % ; les deux comparaisons p < 0,0001). Des effets similaires ont été observés pour l'augmentation de l'hémoglobine, la diminution du volume du foie et l'augmentation de la numération plaquettaire.

Tableau 2 : Résumé des changements des critères d'évaluation entre les valeurs initiales et le 9^e mois, et comparaison entre les groupes posologiques dans l'étude pivot

		Posologie d'UPLYSO (taliglucérase alfa) 200 U, poudre pour solution pour perfusion		Comparaison entre les groupes posologiques
		30 U/kg	60 U/kg	30 contre 60 U/kg
% de changement du volume de la rate	Moyenne (ET)	-26,91 (7,79)	-38,01 (9,38)	NA
	Valeur de p	<0,0001	< 0,0001	0,060
Changement de l'hémoglobine mg/dl	Moyenne (ET)	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)	NA
	Valeur de p	0,0010	< 0,0001	0,719
% de changement du volume du foie	Moyenne (ET)	-10,48 (11,27)	-11,11 (6,68)	NA
	Valeur de p	0,0041	< 0,0001	0,349
Changement de la numération plaquettaire / mm ³	Moyenne (ET)	11,427 (20,214)	41,494 (47,063)	NA
	Valeur de p	0,0460	0,0031	0,042

ET : écart type ; NA : sans objet

L'imagerie quantitative par déplacement chimique (*quantitative chemical shift imaging*, QCSI), une technique de mesure reconnue pour évaluer la réponse à une enzymothérapie substitutive dans la moelle osseuse chez des patients atteints de la maladie de Gaucher, a montré une augmentation nette de la fraction lipidique dans cette étude de neuf mois. Une amélioration significative a été observée chez 75 % des patients qui étaient considérés comme à risque du point de vue osseux, de telle sorte que leur système squelettique n'a plus été défini comme « à risque » après neuf mois de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de la taliglucérase alfa ont été évalués au cours d'une étude de phase I ouverte, non randomisée, monocentrique au cours de laquelle des doses croissantes de taliglucérase alfa (15, 30 et 60 unités/kg) ont été administrées à des volontaires sains par perfusion intraveineuse pendant une période de 90 minutes. Pour les sujets recevant 30 et 60 unités/kg, une demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) d'environ 13 minutes (entre 8 et 21 minutes) a été mesurée, ce qui indique que les concentrations plasmatiques de taliglucérase alfa approchent les concentrations de l'état d'équilibre à la fin de la perfusion de 90 minutes (durée de la perfusion supérieure à quatre demi-vies). L'exposition à la taliglucérase alfa est dose dépendante, et pratiquement linéaire. Aucune différence entre les sexes dans l'exposition n'a été observée. À 30 et 60 unités/kg, la clairance a été comprise entre 0,8 et 3,4 ml/minute/kg et le volume de distribution a été compris entre 34 et 94 ml/kg.

Les paramètres pharmacocinétiques ont également été évalués chez des patients atteints de la maladie de Gaucher dans l'étude pivot de phase III comportant deux groupes de posologie parallèles (30 U/kg et 60 U/kg), le traitement étant administré par perfusion au cours d'une période de 1 à 2 heures. Des échantillons sanguins pour l'analyse pharmacocinétique ont été collectés à 0, 45, 70, 110, 125, 135, 150, 175, 200 et 225 minutes après le début de la première perfusion, et de la dernière perfusion au 9^e mois de l'étude. Les valeurs moyennes de la C_{max} , de l' AUC_{0-t} et de l' $AUC_{0-\infty}$ ont été supérieures chez les patients ayant reçu la posologie de 60 U/kg de taliglucérase alfa par rapport à ceux ayant reçu la posologie de 30 U/kg, bien que les intervalles de valeurs se soient chevauchés. L'exposition a semblé être liée de manière linéaire à la dose. Les valeurs moyennes du T_{max} ont été comprises entre 82,5 et 95,0 minutes. Les valeurs moyennes de la demi-vie ($t_{1/2}$) ont été comprises entre 25,0 et 34,8 minutes. Les valeurs moyennes de la clairance ont été comprises entre 19,9 et 30,7 l/h, tandis que les valeurs moyennes du volume de distribution V_z ont été comprises entre 11,7 et 17,5 l. Il n'a été observé aucune dépendance apparente vis-à-vis de la dose ou du jour de prélèvement que ce soit pour le T_{max} , la $t_{1/2}$ moyenne, la clairance ou le V_z .

Les valeurs de C_{max} et AUC sont présentées dans le tableau ci-dessous :

	30 U/kg, Mean ± SD (Range)		60 U/kg, Mean ± SD (Range)	
	Day 1, n = 10	Week 38, n = 14	Day 1, n = 16	Week 38, n = 15
NC _{max} (ng/mL/mg)	22.3 ± 7.6 ^a 9.84 - 32.5	26.8 ± 16.8 10.5 - 72.8	28.1 ± 7.8 ^b 18.1 - 42.4	42.4 ± 26.7 ^c 14.5 - 95.4
NAUC ₀₋₄ (ng·hr/mL)/mg	39.1 ± 13.2 17.7 - 59.3	42.2 ± 30.4 14.6 - 139	54.3 ± 18.9 28.0 - 98.0	63.4 ± 33.9 26.3 - 156

Note: The values of NC_{max} were limited to those patients with infusions that were within 10% of 120 min.

^a n = 8 ^b n = 10 ^c n = 13

5.3 Données de sécurité préclinique

Sur la base des données recueillies au cours des études de doses répétées, la taliglucérase alfa n'affecte pas de manière négative le système nerveux central (SNC), ni l'appareil respiratoire.

Dans chacune de ces études, il n'a été observé aucun effet sur l'électrocardiogramme, les intervalles RR, PR, et QT (QTc), la durée du complexe QRS et la fréquence cardiaque. Sur la base des résultats de ces études *in vivo*, la taliglucérase alfa n'affecte pas de manière négative le système cardiovasculaire.

La taliglucérase alfa n'a pas d'impact négatif sur la fertilité ou les performances de reproduction ni les analyses de sperme, et n'affecte pas l'implantation utérine chez le rat et le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol, citrate de sodium, polysorbate 30, acide citrique anhydre.

6.2 Incompatibilité

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

6.3 Précautions particulières de conservation

À conserver dans son conditionnement d'origine à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C.

A conserver à l'abri de la lumière.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon.

6.3 Instruction pour la reconstitution et l'utilisation

UPLYSO (taliglucérase alfa) 200 U est une poudre lyophilisée qui doit faire l'objet d'une reconstitution et d'une dilution avant administration.

La préparation de la perfusion doit être réalisée dans des conditions stériles.

Modalités de reconstitution :

1- Déterminer le nombre de flacons à reconstituer nécessaires en fonction du poids du patient et de la dose prescrite.

2- Reconstituer chaque flacon avec 5,1 ml d'eau pour préparations injectables (PPI). L'eau PPI devra être ajoutée délicatement. Afin d'éviter la formation de mousse, il est conseillé de diriger l'aiguille servant à l'introduction de l'eau PPI contre la paroi du flacon plutôt que directement sur la poudre. Mélanger doucement en retournant le flacon. NE PAS SECOUER La concentration de taliglucérase

alfa de 40 U/ml dans un volume final de 5,3 ml permettant un volume de prélèvement de 5,0 ml (200 unités de taliglucérase alfa).

Il est à noter que chaque flacon contient un excédent d'environ 6 % (12 unités).

3- Avant de procéder à la dilution de la solution reconstituée, inspecter visuellement la solution dans les flacons : la solution doit être claire, liquide, incolore et exempte de particule étrangère. Ne pas utiliser les flacons d'UPLYSO dans lesquels vous remarquez des particules ou un changement de couleur.

Dilution :

4- La solution obtenue après reconstitution contient 40 U/ml de taliglucérase alfa.

Prélever le volume de solution nécessaire et diluer le volume total dans un poche de chlorure de sodium à 0,9%.

5- Le volume de perfusion est ajusté dans la poche pour obtenir 100 à 200 ml de solution de volume final. Mélanger doucement.

Administration :

Le médicament dilué final est administré par perfusion intraveineuse sur une période de 1 à 2 heures, en utilisant un set de perfusion intra veineuse comprenant un filtre avec des pores de 0,2 micron de diamètre.

UPLYSO (taliglucérase alfa) 200 U, poudre pour solution pour perfusion ne contenant pas de conservateur, le médicament, une fois reconstitué doit être utilisé immédiatement.

Si une utilisation immédiate n'est pas possible, la solution reconstituée et diluée, prête à être utilisée pour la perfusion, peut être maintenue pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, dans la poche de perfusion.

Toute solution non utilisée doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

PFIZER S.A.S.
23-25 avenue du Dr Lannelongue
75014 Paris

8 NUMERO D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

589 289-4 : boîte de 50 flacons
589 290-2: boîte de 1 flacon

9 DATE DE PREMIERE UTILISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Conditions de prescription et de délivrance

Médicament réservé à l'usage hospitalier