

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**CEREZYME**[®]

Imiglucérase pour injection

Lyophilisat

400 unités/flacon, solution pour perfusion intraveineuse

Produit au moyen de la technologie de recombinaison de l'ADN dans des cellules ovariennes
de hamster chinois (CHO)

Traitement enzymatique substitutif

Code ATC : A16AB02

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest,
Toronto, ON
M2R 3T4

www.sanofi.ca

Date d'approbation initiale :
39 juillet 2004

Date de révision :
28 mai 2024

sanofi-aventis version 1.0 datée du 28 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281599

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

[Pour mettre à jour, cliquez à droite n'importe où sur le tableau des matières et sélectionnez « Mettre à jour le champ », puis « Mettre à jour le tableau entière », puis cliquez sur OK.]

| | |
|--|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE..... | 2 |
| TABLEAU DES MATIÈRES..... | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées..... | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique..... | 5 |
| 4.3 Reconstitution..... | 5 |
| 4.4 Administration | 6 |
| 4.5 Dose oubliée | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 6 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 7 |
| 7.1 Populations particulières..... | 13 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 13 |
| 7.1.2 Allaitement | 13 |
| 7.1.3 Enfants..... | 13 |
| 7.1.4 Personne âgées | 14 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 15 |
| 8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques | 15 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 8.4 | Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives..... | 16 |
| 8.5 | Effets indésirables observées après la mise en marché | 16 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 20 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 20 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 20 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 20 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire..... | 20 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 20 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 20 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 20 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 21 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 22 |
| PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES | | 23 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUES | 23 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 25 |
| 14.1 | Essais Cliniques par indication..... | 25 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 31 |
| 16 | Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique | |
| TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | | 31 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | | 33 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CEREZYME® (imiglucérase pour injection) est indiqué comme traitement enzymatique substitutif (TES) au long cours dans les cas diagnostiqués de maladie de Gaucher de type 1 (sans atteinte neurologique) ou de type 3 (avec atteinte neurologique chronique) chez les patients qui présentent des symptômes non neurologiques de la maladie.

Ces symptômes englobent une ou plusieurs des manifestations suivantes :

- anémie, après exclusion des autres causes possibles telle une carence en fer;
- thrombocytopénie;
- ostéopathie, après exclusion des autres causes possibles telle une carence en vitamine D;
- hépatomégalie ou splénomégalie.

1.1 Enfants

Enfants (de 2 à 16 ans) : Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Cerezyme chez les enfants âgés de 2 à 16 ans ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour une utilisation pédiatrique chez les patients âgés de 2 à 16 ans. L'emploi de Cerezyme dans ces groupes d'âge est étayé par les résultats d'études rigoureuses menées auprès d'adultes et d'enfants sur Cerezyme et, ainsi que par des données tirées de la littérature médicale et de dossiers de suivi à long terme.

Enfants (< 2 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée pour les enfants âgés de moins de 2 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

Imiglucérase est contre-indiqué chez les patients qui présentent une grave hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant tous ingrédients non médicinaux ou des composants du récipient (7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La gravité de la maladie peut dicter l'administration initiale de doses plutôt élevées ou relativement fréquentes. L'adaptation de la posologie doit être individualisée, et la dose ne doit être augmentée ni diminuée qu'après l'obtention d'un bilan complet et systématique des symptômes non neurologiques du patient tenant compte des objectifs thérapeutiques qui ont été atteints.
- L'efficacité de Cerezyme contre les symptômes neurologiques chroniques de la maladie de Gaucher n'a pas été établie.
- Dans les cas où Cerezyme doit être administré dans un centre d'hébergement et de soins de longue durée, on conseille aux professionnels de la santé d'être formés et préparés à l'éventualité d'une réaction de type allergique.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie doit être individualisée. Le traitement chez les enfants et les adultes peut être amorcé à raison de 2,5 U/kg de poids corporel, 3 fois par semaine, jusqu'à concurrence de 60 U/kg, 1 fois toutes les 2 semaines. Augmenter la dose en fonction des manifestations cliniques de la maladie et des objectifs thérapeutiques pour le patient

Des doses plus élevées (pouvant atteindre 120 U/kg toutes les 2 semaines) ont été administrées sans danger à des patients atteints du type 3 de la maladie.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Préparation de la solution pour perfusion intraveineuse :

1. En utilisant une technique aseptique, reconstituer la solution contenue dans chaque flacon de 400 U de Cerezyme en y ajoutant 10,2 mL d'eau stérile pour injection, USP, sans agent de conservation (pour un volume total de 10,6 mL). Le résultat final donne une solution concentrée à 40 U/mL pour chaque flacon de 400 U.

Tableau 1 – Reconstitution

| Taille du flacon | Volume de diluant à ajouter au flacon | Volume disponible approximatif | Concentration par mL |
|------------------|--|--------------------------------|----------------------|
| 400 units | 10.2 mL Sterile Water for Injection, USP | 10.0 mL | 40 U/mL |

2. Agiter doucement le flacon afin de mélanger la solution. *Important : ne pas trop agiter.*
3. La solution reconstituée peut contenir des bulles. La laisser reposer plusieurs minutes, le temps que les bulles se dissipent et que le lyophilisat se dissolve parfaitement.

4. La solution reconstituée doit être claire. Avant toute autre dilution, examiner le contenu du flacon à l'œil nu à la recherche de particules ou d'une décoloration. Ne pas utiliser les flacons contenant des particules opaques ou une solution qui a changé de couleur. Étant donné qu'il s'agit d'une solution protéique, une légère floculation (décrite comme de fines fibres translucides) survient occasionnellement après la dilution.

Dilution

1. Le volume total après dilution peut varier de 100 à 200 mL. Le volume de solution saline ordinaire utilisé aux fins de la dilution ne modifie pas la dose de Cerezyme administrée au patient.
2. En utilisant une technique aseptique, prélever le contenu de chaque flacon et le diluer avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP (solution saline ordinaire), de manière à obtenir un volume total de 100 à 200 mL.
3. Lorsque plus de 10 flacons de CEREZYME® sont requis, le volume de médicament avant dilution atteint en soi 100 mL. En fixant à 200 mL la limite supérieure du volume total, on peut ainsi garantir la dilution du médicament dans de telles circonstances
4. Jetez toute portion inutilisée restante dans les fioles.

Comme Cerezyme ne contient aucun agent antibactérien, il doit être reconstitué et dilué tout juste avant son administration (see 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT).

4.4 Administration

CEREZYME® est administré en perfusion intraveineuse durant 1 à 2 heures. Le débit de perfusion maximum recommandé est de 1 U/kg/min. La solution diluée peut être filtrée pendant l'administration par un filtre intégré de 0,2 µm liant faiblement les protéines.

Les flacons sont à usage unique. Tout reste de produit doit être jeté.

4.5 Dose oubliée

Il est important que vous receviez Cerezyme à intervalles réguliers pour éviter l'accumulation de glucocérebroside. La dose mensuelle totale doit demeurer essentiellement la même.

Si vous avez oublié une dose, veuillez communiquer avec votre médecin.

5 SURDOSAGE

Aucun effet toxique manifeste n'a été signalé par suite de l'administration de doses pouvant atteindre 240 U/kg de poids corporel toutes les 2 semaines.

En cas de surdosage, arrêtez immédiatement la perfusion et surveillez étroitement le patient dans un établissement hospitalier pour détecter la survenue de réactions associées à la perfusion. Pour la prise en charge des effets indésirables, voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|--|
| Intraveineuse | Lyophilisat pour reconstitution 400 unités | mannitol, azote, polysorbate 80, citrates de sodium (citrates d'hydrogène disodique et citrate trisodique) |

Cerezyme est destiné à la perfusion intraveineuse. Cerezyme est fourni sous forme de lyophilisat stérile et apyrogène de couleur blanche à blanc cassé pour perfusion intraveineuse.

Les citrates de sodium se composent de citrate trisodique et de citrate disodique hydrogéné dans une proportion de 26 : 9.

De l'acide citrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être présents pour ajuster le pH à environ 6,3.

Cerezyme ne contient pas d'agents de conservation.

Cerezyme est offert en flacons de verre de type I munis d'un capuchon de plastique de 20 mm et d'une capsule d'aluminium à charnière. Chaque flacon a une capacité de 20 mL et contient 400 U (étiquette rouge) d'imiglucérase.

Les flacons, emballés individuellement, sont regroupés sous pellicule moulante en paquets de 100, de 108 ou de 120.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des précautions s'imposent chez les patients ayant présenté des symptômes d'hypersensibilité à Cerezyme (voir les sections Système immunitaire ci-après et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

La prudence est de mise lors de l'administration de Cerezyme aux patients ayant déjà été traités à l'aide de l'enzyme β -glucocérébrosidase d'origine placentaire (alglucérase injectable), qui ont développé des anticorps ou présenté des symptômes d'hypersensibilité à cette enzyme.

Immunitaire

Cerezyme est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité sévère (p. ex. réactions anaphylactiques) à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation ou des composants du contenant (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant la perfusion de Cerezyme. En cas de réaction d'hypersensibilité importante/sévère/menaçant le pronostic vital (p. ex. réactions anaphylactiques) pendant ou après les perfusions, cesser immédiatement la perfusion de Cerezyme et instaurer un traitement médical adapté.

Le traitement par Cerezyme doit être envisagé avec précaution et faire l'objet d'une surveillance étroite lors des perfusions chez des patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité légère ou modérée (p. ex. eczéma, prurit, bouffées vasomotrices, éruptions cutanées, etc.) à l'ingrédient actif ou aux excipients du médicament. Un traitement préalable par des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes et une diminution du débit de la perfusion ont permis de continuer à utiliser Cerezyme chez la plupart des patients.

Une réaction anaphylactoïde a été rapportée chez moins de 1 % de la population traitée. La poursuite du traitement par Cerezyme doit se faire avec prudence. La plupart des patients ont pu poursuivre le traitement avec succès après une réduction du débit de perfusion et un traitement préalable par des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes.

Les données actuelles des essais cliniques, obtenues au moyen d'un dosage immunoenzymatique (test ELISA) suivi d'une épreuve de radioimmunoprécipitation confirmatoire, suggèrent qu'à ce jour, environ 15 % des patients traités et étudiés ont développé des anticorps IgG contre Cerezyme au cours de la première année de traitement. La plupart d'entre eux ont développé leurs anticorps au cours des 6 premiers mois du traitement et, dans de rares cas, après 12 mois. Environ 46 % des patients chez lesquels on a détecté des anticorps IgG ont présenté des symptômes d'hypersensibilité. Il est recommandé de surveiller régulièrement la formation d'anticorps IgG contre l'imiglucérase chez les patients présentant une suspicion de baisse de la réponse au traitement. Les patients qui développent des anticorps contre l'imiglucérase encourent un risque de réactions d'hypersensibilité plus élevé. Les patients qui présentent des anticorps ou des symptômes d'hypersensibilité au β -glucocérébrosidase dérivée du placenta (alglucérase) doivent être suivis attentivement lors de l'administration de Cerezyme (imiglucérase).

Surveillance et tests de laboratoire

Le risque de réaction d'hypersensibilité est plus grand chez les patients ayant développé des anticorps contre Cerezyme. Cela dit, les patients qui présentent des symptômes d'hypersensibilité ne présentent pas tous des anticorps IgG mesurables. Il est recommandé de surveiller la formation d'anticorps IgG à intervalles réguliers durant la première année du traitement (soit tous les 3 mois environ), puis à intervalles de 18 mois par la suite.

Une gamme complète de paramètres et de lignes directrices thérapeutiques, que l'on recommande de suivre, a été définie pour évaluer la réponse au traitement des patients atteints de la maladie de Gaucher. Une base de données permanente connue sous le nom de registre de l'ICGG (International Collaborative Gaucher Group) a été mise sur pied dans le but de recueillir des données à l'échelle mondiale pour mieux comprendre la maladie et la réponse clinique au TES. On peut communiquer avec le personnel responsable en composant le 1 800 745-4447 ou trouver des informations sur www.gaucherregistry.com. Les médecins canadiens doivent considérer ce registre comme un moyen de suivre l'ensemble des patients atteints de la maladie de Gaucher au pays. L'inscription des patients relève des médecins.

traitants. Le registre permettra d'évaluer l'efficacité à long terme du TES dans la collectivité. Toute référence à un patient donné doit se faire uniquement par ses initiales ou son numéro d'identification dans le registre.

Les paramètres surveillés aux fins du registre comprennent l'hémoglobine, la numération plaquettaire, le volume de la rate et du foie, ainsi que le siège et la gravité des complications osseuses. Les tableaux qui suivent présentent le calendrier des évaluations recommandées au départ et par la suite chez les patients non traités et chez ceux qui suivent un TES.

Tableau 3 : Évaluation initiale

| |
|--|
| Antécédents complets du patient et de sa famille, incluant de préférence l'arbre généalogique |
| Examen physique complet (annuel) |
| Qualité de vie (examen annuel) : fonctionnement et bien-être du patient selon sa propre évaluation (questionnaire SF-36) |
| <p>Analyses sanguines</p> <p>Principales analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine • Numération plaquettaire <p>Marqueurs biochimiques (il convient de surveiller au moins 1 des marqueurs suivants parallèlement à d'autres évaluations cliniques de l'évolution de la maladie; la chitotriosidase pourrait bien être l'indicateur le plus sensible de l'évolution de la maladie [pour peu que son dosage puisse être validé] et doit, par conséquent, être privilégiée, même si environ 5 % de la population générale n'en exprime pas l'activité en raison d'une variabilité génétique)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chitotriosidase • ECA • Phosphatase acide tartrate résistante <p>Autres analyses sanguines (à déterminer en fonction de l'âge et de l'état du patient)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Numération leucocytaire, temps de Quick, temps de céphaline • Fer, capacité de fixation du fer, ferritine, vitamine B₁₂ • ASAT et/ou ALAT, phosphatases alcalines, calcium, phosphore, albumine, protéines totales, bilirubine totale et directe • Immunoélectrophorèse • Bilan hépatique |

| |
|---|
| β-glucosidase et analyse des mutations |
| Échantillon d'anticorps* |
| <p>Viscères (obtenir des coupes axiales contiguës de 10 mm d'épaisseur pour couvrir la totalité de la zone d'intérêt)</p> <p>Volume de la rate (IRM ou tomodensitométrie)</p> <p>Volume du foie (IRM ou tomodensitométrie)</p> |
| <p>Squelette</p> <p>IRM de l'ensemble du fémur (plan frontal, pondération en T1 et en T2)</p> <p>Radiographie (vue antéropostérieure de l'ensemble du fémur** et vue latérale de la colonne vertébrale)</p> <p>Absorptiométrie biphotonique à rayons X (colonne lombaire et col du fémur)</p> |
| <p>Poumons (une évaluation est recommandée tous les 12 à 24 mois chez les patients dont la pression pulmonaire au départ se situe aux limites ou au-dessus de la normale)</p> <p>ECG, radiographie thoracique et</p> <p>échocardiographie (pression systolique ventriculaire droite) pour les patients âgés de plus de 18 ans</p> |

* On doit prélever un échantillon au départ, qui sera conservé par le Promoteur, puis un autre 6 mois après le début du TES (ce 2^e échantillon reste toutefois facultatif). Ces échantillons ne seront analysés que si les circonstances cliniques le justifient, par exemple si on soupçonne une réaction indésirable à médiation immunitaire ou une diminution de l'efficacité du TES.

** Idéalement, de la hanche jusque sous les genoux

Abréviations :

- ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine
- PATR : Phosphatase acide tartrate résistante
- AP : antéro-postérieure
- ALAT : alanine-aminotransférase
- ASAT : aspartate-aminotransférase
- TAO : Tomographie assistée par ordinateur
- DEXA : absorptiométrie biphotonique à rayons X
- ECG: électrocardiogramme
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- TP : temps de prothrombine
- TTP : temps de thromboplastine partielle
- GB : globules blancs

Tableau 4: Surveillance continue 1

| Paramètre | Patients sous TES | | | | | |
|--|--|-----------------------|--|------------------|--|---|
| | Patients ne suivant pas de TES | | N'ayant pas atteint les objectifs thérapeutiques | | Ayant atteint les objectifs thérapeutiques | À l'occasion d'une modification de la dose ou d'une complication clinique significative |
| | Tous les 12 mois | Tous les 12 à 24 mois | Tous les 3 mois | Tous les 12 mois | Tous les 12 à 24 mois | |
| Examen physique complet | X | | | X | X (annuel) | |
| Questionnaire SF-36 (qualité de vie) | X | | | X | X (annuel) | X |
| <u>Analyses sanguines</u> | | | | | | |
| Hémoglobine | X | | X | | X | X |
| Numération plaquettaire | X | | X | | X | X |
| <u>Marqueurs Biochimiques²</u> | | | | | | |
| Chitotriosidase | X | | X | | X | X |
| ECA | | | | | | |
| PATR | | | | | | |
| Analyses sanguines additionnelles | Assurer un suivi adéquat en cas d'anomalies compte tenu de l'âge et de l'état du patient | | | | | |
| Viscères (obtenir des coupes axiales contiguës de 10 mm d'épaisseur pour couvrir la totalité de la zone d'intérêt) | | | | | | |
| Volume de la rate (IRM ou TAO) | | | | | | |
| Volume du foie (IRM ou TAO) | | X | | X | X | X |
| | | X | | X | X | X |
| <u>Squelette³</u> | | | | | | |
| IRM de l'ensemble du fémur (plan | | X | | X | X | X |

| | | | | | | |
|--|---|---|--|---|---|---|
| frontal, pondération en T1 et en T2) ⁴ Radiographie ^{4,5} DEXA | | X | | X | X | X |
| | | X | | X | X | X |
| Poumons | Une évaluation est recommandée tous les 12 à 24 mois chez les patients dont la pression pulmonaire au départ se situe aux limites ou au-dessus de la normale. | | | | | |

¹ Un examen physique complet devrait être effectué au moins chaque année.

² Il convient de surveiller au moins 1 de ces marqueurs biochimiques tous les 12 mois, parallèlement à d'autres évaluations cliniques de l'évolution de la maladie et de la réponse au traitement; la chitotriosidase pourrait bien être l'indicateur le plus sensible de l'évolution de la maladie (pour peu que son dosage puisse être validé) et devrait, par conséquent, être privilégiée.

³ Il convient d'évaluer toute complication osseuse survenant dans une partie anatomique non mentionnée ici.

⁴ Vue antéropostérieure de l'ensemble du fémur (idéalement, de la hanche jusque sous les genoux) et vue latérale de la colonne vertébrale

⁵ Facultative en l'absence de nouveaux symptômes ou de signes d'évolution de la maladie

Les médecins et les professionnels de la santé sont invités à inscrire au registre de l'ICGG les patients atteints de la maladie de Gaucher, y compris ceux qui présentent des symptômes neurologiques chroniques.

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez consulter le site Web du registre à l'adresse www.gaucherregistry.com (en anglais seulement).

Respiratoire

Des cas d'hypertension pulmonaire ont également été notés chez moins de 1 % des patients durant le traitement par Cerezyme. L'hypertension pulmonaire est une complication connue de la maladie de Gaucher, qui a été observée tant chez des patients qui recevaient Cerezyme que chez ceux qui ne le recevaient pas. Aucun lien de causalité avec Cerezyme n'a été établi. On doit évaluer la présence d'une hypertension pulmonaire chez tout patient présentant des symptômes respiratoires.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée issue d'études chez la femme enceinte. On ne sait pas si Cerezyme peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est pris durant la grossesse, ni s'il a des effets sur les fonctions reproductrices. On ignore si Cerezyme traverse la barrière placentaire pour atteindre le fœtus.

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour étudier les effets de Cerezyme sur la gestation, le développement du fœtus et de l'embryon, la parturition et le développement post-natal.

L'utilisation de Cerezyme chez la femme enceinte atteinte de la maladie de Gaucher peut uniquement être envisagée après une évaluation des risques et bénéfices au cas par cas. Chez ces patientes et chez celles qui souhaitent être enceintes, une évaluation des risques et bénéfices doit être réalisée lors de chaque grossesse. Quelle que soit la décision prise quant au traitement, ces patientes doivent être surveillées spécifiquement durant toute leur grossesse afin d'éviter ou de détecter toute complication liée à la maladie.

La base de données de pharmacovigilance du promoteur contient des données sur 158 issues de grossesse seulement. Chez les femmes atteintes de la maladie de Gaucher, la grossesse peut être compliquée par une viscéromégalie, une aggravation de l'anémie, une thrombocytopénie, des saignements, des crises osseuses et une ostéonécrose. Des avortements spontanés et des morts fœtales ont été rapportés chez des femmes enceintes traitées avec Cerezyme. Aucun lien de cause à effet avec Cerezyme n'a été établi.

7.1.2 Allaitement

Aucun essai clinique bien contrôlé n'a été réalisé chez la femme qui allaite. On ne sait pas si Cerezyme est excrété dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsque Cerezyme est administré à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 2 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée pour les enfants âgés de moins de 2 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada

Enfants (de 2 à 16 ans) : Selon les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Cerezyme chez les enfants âgés de 2 à 16 ans ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour une utilisation pédiatrique chez les patients âgés de 2 à 16 ans.

7.1.4 Personne âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données d'innocuité suivantes reposent sur les résultats des 3 essais cliniques menés avant l'homologation de Cerezyme : l'essai déterminant (RC91-0110), l'essai complémentaire (RC92-0501) et l'essai israélien (RC92-0301). Tous les participants étaient atteints du type 1 de la maladie de Gaucher. Les patients non traités auparavant sont ceux qui ont été désignés au hasard pour recevoir Cerezyme à la dose de 60 U/kg toutes les 2 semaines pendant 6 mois dans le cadre de l'essai déterminant, et qui sont demeurés sous Cerezyme durant l'essai complémentaire. Les patients ayant fait l'objet d'une permutation ont d'abord été désignés au hasard pour recevoir de l'αglucérase durant l'essai déterminant, puis sont passés à Cerezyme durant l'essai complémentaire. Au cours de ce dernier essai, on a quelque peu réduit la dose en fonction du maintien de l'efficacité du traitement. Les 10 participants à l'essai israélien ont reçu Cerezyme à la dose de 15 U/kg toutes les 2 semaines ou de 2,5 U/kg, 3 fois par semaine, et ce, pendant 18 à 24 mois.

Tableau 5: Ensemble des effets indésirables liés au traitement (≥ 1 %) signalés chez les patients sous Cerezyme durant les essais déterminant, complémentaire et israélien (par appareil ou système)

| | Patients non traités auparavant (N = 15) n (%) | Patients ayant fait l'objet d'une permutation (N = 15) n (%) | Participants à l'essai israélien (N = 10) n (%) |
|------------------------------------|---|---|--|
| ORGANISME DANS SON ENSEMBLE | | | |
| Céphalées | 4 (27) | 0 (0) | 0 (0) |
| Douleur abdominale | 0 (0) | 0 (0) | 1 (10) |
| Fièvre | 0 (0) | 1 (6,7) | 0 (0) |
| Douleur thoracique | 0 (0) | 1 (6,7) | 0 (0) |
| SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE | | | |
| Hypotension | 1 (6,7) | 0 (0) | 0 (0) |
| Vasodilatation | 0 (0) | 1 (6,7) | 1 (10) |
| APPAREIL DIGESTIF | | | |
| Nausées | 1 (6,7) | 0 (0) | 1 (10) |
| Diarrhée | 0 (0) | 1 (6,7) | 0 (0) |

| SYSTÈME NERVEUX | | | |
|---------------------------------|---------|---------|--------|
| Étourdissements | 1 (6,7) | 0 (0) | 0 (0) |
| Labilité émotionnelle | 0 (0) | 1 (6,7) | 0 (0) |
| Paresthésie | 0 (0) | 1 (6,7) | 0 (0) |
| Hyperesthésie | 0 (0) | 0 (0) | 1 (10) |
| Nervosité | 0 (0) | 0 (0) | 1 (10) |
| PEAU ET ANNEXES CUTANÉES | | | |
| Prurit | 1 (6,7) | 1 (6,7) | 0 (0) |
| Éruptions cutanées | 1 (6,7) | 0 (0) | 0 (0) |
| Éruptions maculopapulaires | 0 (0) | 1 (6,7) | 0 (0) |
| APPAREIL GÉNITO-URINAIRE | | | |
| Oligurie | 1 (6,7) | 0 (0) | 0 (0) |

Au cours des 3 essais de précommercialisation, on n'a fait état d'aucun autre effet indésirable possiblement lié à Cerezyme ni d'effets indésirables graves.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Au cours de l'étude de phase IV (CZ-011-01), 5,6 % (groupe Q4) et 3,8 % (groupe Q2) des patients ont vu leur hémoglobémie passer de valeurs normales en base de référence à des valeurs faibles au 24^e mois. Les taux de plaquettes sont passés de valeurs normales en base de référence à des valeurs faibles au 3^e mois chez 14,8 % (Q4) et 3,8 % (Q2) des patients, au 12^e mois chez 7,8 % (Q4) et 0 % (Q2) des patients et au 24^e mois chez 16,7 % (Q4) et 3,8 % (Q2) des patients.

Au cours d'une étude ouverte de phase IV (RC96-1101, patients traités n = 33), 1 patient (3 %) avait une valeur d'ALAT ≥ 5 x LSN et 5 autres (15 %) avaient une valeur d'ALAT $\geq 1,5$ x LSN; 2 patients (6 %) avaient une valeur d'ASAT ≥ 3 x LSN et 2 autres (6 %) avaient une valeur d'ASAT $\geq 1,5$ x LSN. Cinq patients (15 %) avaient une valeur de bilirubine (totale) $\geq 1,5$ x LSN.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

D'autres effets indésirables ont été recensés depuis la commercialisation de Cerezyme. Comme ces effets ont été signalés sur une base volontaire et que la densité de la population traitée fluctue au fil du temps, l'exposition réelle des patients et la fréquence des manifestations indésirables sont difficiles à déterminer et demeurent, par conséquent, des estimations. Les rapports d'effets indésirables produits depuis la commercialisation de Cerezyme indiquent qu'environ 13,8 % des patients ont fait l'expérience de manifestations indésirables.

Des symptômes évocateurs d'une hypersensibilité ont été observés chez environ 6,6 % des patients. Ces symptômes, qui sont apparus durant ou peu de temps après les perfusions, comprennent le prurit, les bouffées vasomotrices, les éruptions cutanées, l'urticaire, l'œdème angioneurotique, la gêne thoracique, la tachycardie, la dyspnée, la toux, la cyanose, la paresthésie et la dorsalgie. Une hypotension associée à une hypersensibilité a également été rarement rapportée (*voir la section **Système immunitaire** sous 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Les réactions indésirables au médicament sont listées par classe de système d'organes et par fréquence (fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)) dans le tableau ci-dessous. Pour chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables au médicament sont présentées en ordre décroissant de gravité.

Tableau 6 : réactions indésirables au médicament sont listées par classe de système d'organes et par fréquence

| | | |
|--|----------------|--|
| Troubles du système nerveux | Peu fréquent : | Vertiges, céphalées |
| Troubles cardiaques | Peu fréquent : | Tachycardie, cyanose |
| Troubles vasculaires | Peu fréquent : | Bouffées vasomotrices, hypotension |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Fréquent : | Dyspnée, toux |
| Troubles digestifs | Peu fréquent : | Vomissements, nausées, crampes abdominales, diarrhées |
| Troubles du système immunitaire | Fréquent : | Réactions d'hypersensibilité |
| | Rare : | Réactions anaphylactoïdes |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | Fréquent : | Urticaire/angioœdème, prurit, éruption cutanée |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | Peu fréquent : | Dorsalgie |
| Troubles généraux et affections au site d'administration | Peu fréquent : | Gêne au site de perfusion, brûlure au site de perfusion, tuméfaction au site de perfusion, abcès |

| | |
|--------|--|
| | stérile au site de perfusion, gêne thoracique, fièvre, frissons solennels, fatigue |
| Rare : | Œdème périphérique transitoire |

Aux effets indésirables observés chez les patients traités par CERZYME® s'ajoute l'œdème périphérique transitoire associé à la classe thérapeutique de médicaments à laquelle appartient CERZYME®.

Une étude clinique a été menée au Japon après la commercialisation de Cerezyme (protocole 8-98) auprès de patients atteints du type 3 (neurologique) de la maladie de Gaucher. Au cours de cette étude, 1 patient a présenté un trouble unguéal considéré comme potentiellement lié au traitement par Cerezyme. Aucun autre effet indésirable relatif à Cerezyme n'a été signalé.

Une étude de phase IV (RC96-1101) a été réalisée pour évaluer et quantifier la réponse squelettique par rapport à la base de référence chez des patients recevant un traitement par Cerezyme pendant 48 mois. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique ouverte chez des patients naïfs de traitement (n = 33). Les EI les plus fréquents étaient les frissons (7 cas), les bouffées vasomotrices (6 cas) et l'arthralgie (6 cas), chacun signalé chez 4 patients (12 %). Les EI sévères les plus fréquents étaient l'ostéonécrose aseptique et les douleurs osseuses, tous deux signalés chez 2 patients (6 %). Les EI les plus fréquents considérés comme au moins potentiellement liés au médicament à l'étude étaient les frissons, signalés chez 4 patients (12 %). Seulement 5 autres EI considérés comme liés au médicament à l'étude ont été signalés chez plus de 1 patient : la gêne thoracique, les bouffées vasomotrices, les nausées, le prurit et l'élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT). Onze patients ont rencontré 31 EI au total. Deux patients ont présenté des EI considérés comme étant au moins potentiellement liés au médicament à l'étude et correspondants aux réactions associées à la perfusion autour du 6^e mois; ces deux patients avaient des anticorps au 3^e mois. Des troubles généraux et des problèmes au site d'administration ont été signalés chez 6 patients (18 %). Un EI dans cette CSO (une incidence de frissons) a été considéré comme sévère. Un patient a quitté l'étude en raison d'un EI correspondant à une réaction à la perfusion. Un autre patient a quitté l'étude suite à un diagnostic de cancer des poumons.

Une étude multicentrique et randomisée de phase IV (CZ-011-01) a été menée afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des perfusions de Cerezyme toutes les quatre semaines (Q4) contre toutes les deux semaines (Q2), à la même dose cumulée, dans le cadre du traitement d'entretien de patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (Q2 n = 37; Q4 n = 65). Cinq patients (8,4 %) du groupe Q4 et 1 patient (3,0 %) du groupe Q2 ont quitté l'étude en raison d'événements indésirables. Les 5 patients du groupe Q4 ont quitté l'étude à cause de symptômes correspondant à la maladie de Gaucher. Ces symptômes étaient : la splénomégalie, la baisse de l'hémoglobininémie, l'arthralgie et la douleur osseuse. Des EI survenus suite au traitement ont été signalés dans le groupe Q4 (83,9 %) et dans le groupe Q2 (63,6 %). Les EI (≥ 5 % et survenant plus souvent dans le groupe Q4 que dans le groupe Q2) sont : dorsalgie (16,1 % contre 0 %), arthralgie (16,1 % contre 9,1 %), fatigue (9,7 % contre 0 %), céphalée (9,7 % contre 6,1 %), baisse de l'hémoglobininémie (8,1 % contre 0 %), diminution du nombre de plaquettes (8,1 % contre 0 %), douleurs osseuses (8,1 % contre 6,1 %), douleurs aux extrémités (8,1 % contre 6,1 %), sinusite (8,1 % contre 6,1 %), gastroentérite virale (6,5 % contre 0 %), grippe (6,5 % contre 0 %) et toux (6,5 % contre 0 %).

3,0 %). Les EI considérés comme liés au médicament à l'étude étaient environ deux fois plus fréquents dans le Q4 que dans le groupe Q2 (11,3 % contre 6,1 %). Il s'agissait de la fatigue, la douleur aux extrémités, l'érythème au site de la perfusion, la douleur au site de la perfusion, les vertiges, les trémulations, la baisse de l'hémoglobine et la splénomégalie. Les réactions associées à la perfusion les plus fréquentes étaient le prurit, l'urticaire, les spasmes musculaires, la fatigue, l'érythème au site de la perfusion et la douleur au site de la perfusion. Deux patients (3,2 %) du groupe Q4, et aucun du groupe Q2, ont présenté un érythème ou une douleur au site de la perfusion. Deux patients (3,2 %) du groupe Q4 ont signalé une hypersensibilité et de multiples allergies. Aucun trouble du système immunitaire n'a été signalé chez les patients du groupe de traitement Q2.

Immunogénicité

Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunologie). La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test.

Un programme d'immunosurveillance volontaire a été instauré en 1991 dans le but de déterminer avec plus de précision la proportion d'anticorps chez les patients sous alglucérase. Le Promoteur a par la suite étendu ce programme aux patients bénéficiant d'un traitement par l'imiglucérase et l'a mis à la portée des médecins traitant des cas de maladie de Gaucher partout dans le monde. Ce programme prévoit le suivi des anticorps IgG contre l'enzyme à l'aide de la technique d'immunoabsorption enzymatique ELISA. Les valeurs d'absorption résultantes sont comparées au seuil établi à partir d'une étude de répartition sérique normale chez l'être humain. Une épreuve de radioimmunoprécipitation attestant que le résultat obtenu par la technique ELISA est supérieur aux valeurs normales confirme la présence d'anticorps anti-glucocérébrosidase.

Dans le cadre de la pharmacovigilance de l'imiglucérase, le taux de séroconversion des patients traités uniquement par cette enzyme est demeuré stable à environ 15 %, ce qui cadre avec le taux de formation d'anticorps observé chez les patients traités seulement par l'imiglucérase dans les essais américains déterminant et complémentaire (3/15, 20 %) ainsi que dans l'essai israélien (1/10, 10 %). Le développement d'anticorps IgG contre l'imiglucérase survient en bonne partie au cours des 6 premiers mois de traitement et, dans de rares cas, après 12 mois. Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez environ la moitié des patients chez qui des anticorps IgG anti-imiglucérase avaient été détectés. Parmi les symptômes signalés le plus souvent, lesquels sont généralement d'intensité légère à modérée, mentionnons le prurit, les éruptions cutanées, l'urticaire, les céphalées, la dyspnée et les frissons. Dans la plupart des cas, une réduction du débit de perfusion et/ou un traitement préalable à l'aide d'antipyrétiques ou d'antihistaminiques suffisent à contrer ces réactions. Le risque de réactions liées à la perfusion est plus grand chez les patients ayant des anticorps anti-imiglucérase, bien que les patients victimes de telles réactions n'affichent pas tous des anticorps IgG détectables. Il est recommandé de suivre la formation d'anticorps d'IgG à intervalles réguliers.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets au médicament sur les résultats des essais de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'imiglucérase est un analogue de la β -glucocérébrosidase produit au moyen de la technologie de l'ADN recombinant. L'enzyme lysosomiale catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside en glucose et en céramide. La maladie de Gaucher est un trouble génétique à transmission autosomique qui se caractérise par un déficit de l'activité de la β glucocérébrosidase entraînant l'accumulation de glucocérébroside dans les lysosomes des macrophages des tissus hépatiques, spléniques, médullaires et parfois pulmonaires et rénaux. Les conséquences, sur le plan hématologique, sont notamment une anémie et une thrombocytopénie graves associées à une hépatosplénomégalie évolutive caractéristique et à des complications osseuses incluant une ostéonécrose, une ostéopénie et des fractures pathologiques secondaires.

Lors des essais cliniques, CEREZYME® a atténué les symptômes associés à la maladie de Gaucher. Il a freiné l'anémie et la thrombocytopénie; réduit le volume de la rate et du foie; diminué la cachexie et les complications osseuses liées à la maladie de Gaucher, en plus d'améliorer la qualité de vie. Les patients ont signalé des effets bénéfiques sur leur santé en général, leur niveau d'énergie et leur mobilité, ainsi qu'une réduction de la douleur osseuse durant le traitement.

10.2 Pharmacodynamie

L'imiglucérase (β -glucosidase acide recombinante ciblée sur le macrophage) remplace l'activité de l'enzyme déficiente en hydrolysant la glucosylcéramide, corrigeant ainsi la physiopathologie initiale et prévenant l'apparition d'une pathologie secondaire. Au cours d'essais cliniques, l'imiglucérase a réduit la taille de la rate et du foie, a amélioré la thrombocytopénie et l'anémie, a amélioré le fardeau de la moelle osseuse et a réduit la douleur et les crises osseuses. Les patients répondent invariablement au TES, peu importe l'hétérogénéité ou la gravité de l'atteinte, et les enfants y répondent, de façon générale, plus rapidement que les adultes. Les effets du TES sur le squelette mettent en général plus de temps à se faire sentir que les effets hématologiques et organiques, et ce, tant chez les enfants que chez les adultes. La rate et le foie constituent les premiers sites de captage de l'imiglucérase.

Au cours d'une étude ouverte de phase IV (RC96-1101) réalisée chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, 33 patients ont reçu 60 U/kg d'imiglucérase toutes les 2 semaines pendant les 24 premiers mois. Si les objectifs thérapeutiques étaient atteints, le patient pouvait continuer à prendre la dose actuelle d'imiglucérase ou la dose pouvait être réduite à 45 U/kg ou 30 U/kg toutes les 2 semaines. Une diminution de la douleur osseuse a été observée avec l'imiglucérase dès le 3e mois. Parmi les 32 patients pour lesquels des données de suivi étaient disponibles, les 12 patients (38 %) ayant des douleurs modérées, sévères ou extrêmes en base de référence n'étaient plus que 6 (19 %) au 3e mois. Le nombre de patients sans douleur est passé de 9 (28 %) en base de référence à 16 (52 %), 65 % et 60 % aux 6e, 21e et 48e mois. Alors que 13 patients ont déclaré avoir des antécédents de crises osseuses et 5 patients ont signalé au moins une crise osseuse au cours des 2 mois précédant la base de référence, des crises osseuses ont été signalées chez seulement 3 patients pendant les 48 mois de l'étude.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 7 : Résumé des données pharmacocinétiques

| Rapport # | Description | Type d'analyse | Cmax | AUC | t _{1/2} [min] ¹ | Vd [L/kg] ¹ | Cl [mL/(min.kg)] ¹ |
|-----------|--|-----------------------|------------|------------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| RC92-0502 | Patients atteints de la maladie de Gaucher | Activité enzymatique* | Non évalué | Non évalué | 5.9 | 0.159 | 18.9 |

* p-nitrophényl-β-D-glucopyranoside comme substrat. Une unité enzymatique (U) est définie comme la quantité d'enzyme permettant de catalyser l'hydrolyse d'une micromole du substrat synthétique p-nitrophényl-β-D-glucopyranoside par minute à 37 °C.

¹ Valeurs moyennes reportées

Absorption : Imiglucérase est administrée par voie IV. Au cours de la perfusion durant 1 heure de 4 doses (7,5, 15, 30, 60 U/kg) d'imiglucérase, l'activité enzymatique a atteint un état d'équilibre en 30 minutes.

Distribution : Le volume de distribution corrigé en fonction du poids variait de 0,09 à 0,15 L/kg (0,12 ± 0,02 L/kg). Il ne semble pas que ces paramètres soient influencés par la dose ni par la durée de la perfusion. Pour une dose allant de 7,5 à 60 U/kg, le volume de distribution ne semblent pas dépendre de la dose administrée.

Métabolisme : L'imiglucérase n'est pas un substrat des enzymes métabolisant les médicaments

Élimination : Comme d'autres enzymes, l'imiglucérase est dégradée par la protéase endogène et la peptidase. Après la perfusion, l'activité enzymatique plasmatique a diminué rapidement, la demi-vie variant de 3,6 à 10,4 minutes. La clairance plasmatique allait de 9,8 à 20,3 mL/min/kg (moyenne ± é.-t. de 14,5 ± 4,0 mL/min/kg). Pour une dose allant de 7,5 à 60 U/kg, la demi-vie d'élimination, la clairance plasmatique et le volume de distribution ne semblent pas dépendre de la dose administrée.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Flacon de lyophilisat

Tableau 8 : : Entreposage des flacons de lyophilisat

| Cerezyme | Température | Durée maximale d'entreposage recommandée |
|-----------------------|-------------|---|
| Flacon de lyophilisat | 2 à 8 °C | Ne pas utiliser passé la date de péremption indiquée sur l'étiquette. |
| Flacon de lyophilisat | 23 à 27 °C | Ne pas dépasser 48 heures. |

Solutions reconstituées

Le tableau suivant précise la stabilité des solutions reconstituées et diluées :

Tableau 9 : Entreposage des solutions reconstituées

| Condition du Cerezyme | Température | Durée maximale d'entreposage recommandée |
|--|-------------|--|
| Solution reconstituée (eau pour injection) | 2 à 8 °C | Jusqu'à 12 heures |
| Solution reconstituée (eau pour injection) | 28 à 32 °C | Jusqu'à 12 heures |
| Solution diluée à l'aide de chlorure de sodium à 0,9 % | 2 à 8 °C | Jusqu'à 24 heures |
| Solution diluée à l'aide de chlorure de sodium à 0,9 % | 20 à 25 °C | Jusqu'à 24 heures |

Remarque : les flacons de Cerezyme sont à usage unique et doivent être utilisés immédiatement après la reconstitution de la solution. Une fois dilué dans une solution saline, Cerezyme demeure stable jusqu'à 24 heures lorsqu'il est conservé à la température ambiante ou entre 2 et 8 °C.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Imiglucérase

Nom chimique : β -glucocérébroside humaine modifiée recombinante à glucides modifiés

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{2532}H_{3845}N_{671}O_{711}S_{16}$ / M = 60 430 (déterminé par spectroscopie de masse)

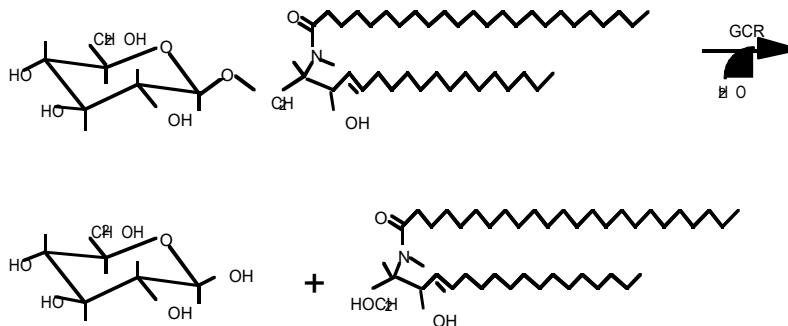
Formule de structure :

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Arg | Pro | Cys | 5 | Pro | Lys | Ser | Phe | 10 | Tyr | Ser | Ser | Val | 15 | Cys | Val | Cys | Asn | 20 | Ala |
| | | | | 25 | | | | | 30 | | | | | 35 | | | | | 40 | |
| Thr | Tyr | Cys | Asp | Ser | Phe | Asp | Pro | Pro | Thr | Phe | Pro | Ala | Leu | Gly | Thr | Phe | Ser | Arg | Tyr | |
| | | | | 45 | | | | | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | |
| Glu | Ser | Thr | Arg | Ser | Gly | Arg | Arg | Met | Glu | Leu | Ser | Met | Gly | Pro | Ile | Gln | Ala | Asn | His | |
| | | | | 65 | | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 | |
| Thr | Gly | Thr | Gly | Leu | Leu | Thr | Leu | Gln | Pro | Glu | Gln | Lys | Phe | Gln | Lys | Val | Lys | Gly | | |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | | | | | 100 | |
| Phe | Gly | Gly | Ala | Met | Thr | Asp | Ala | Ala | Ala | Leu | Asn | Ile | Leu | Ala | Leu | Ser | Pro | Pro | Ala | |
| | | | | 105 | | | | | 110 | | | | | 115 | | | | | 120 | |
| Gln | Asn | Leu | Leu | Leu | Lys | Ser | Tyr | Phe | Ser | Glu | Glu | Gly | Ile | Gly | Tyr | Asn | Ile | Ile | Arg | |
| | | | | 125 | | | | | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | |
| Val | Pro | Met | Ala | Ser | Cys | Asp | Phe | Ser | Ile | Arg | Thr | Tyr | Thr | Tyr | Ala | Asp | Thr | Pro | Asp | |
| | | | | 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 | |
| Asp | Phe | Gln | Leu | His | Asn | Phe | Ser | Leu | Pro | Glu | Glu | Asp | Thr | Lys | Leu | Lys | Ile | Pro | Leu | |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | | | | | 180 | |
| Ile | His | Arg | Ala | Leu | Gln | Leu | Ala | Gln | Arg | Pro | Val | Ser | Leu | Leu | Ala | Ser | Pro | Trp | Thr | |
| | | | | 185 | | | | | 190 | | | | | 195 | | | | | 200 | |
| Ser | Pro | Thr | Trp | Leu | Lys | Thr | Asn | Gly | Ala | Val | Asn | Gly | Lys | Gly | Ser | Leu | Lys | Gly | Gln | |
| | | | | 205 | | | | | 210 | | | | | 215 | | | | | 220 | |
| Pro | Gly | Asp | Ile | Tyr | His | Gln | Thr | Trp | Ala | Arg | Tyr | Phe | Val | Lys | Phe | Leu | Asp | Ala | Tyr | |
| | | | | 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 | |
| Ala | Glu | His | Lys | Leu | Gln | Phe | Trp | Ala | Val | Thr | Ala | Glu | Asn | Glu | Pro | Ser | Ala | Gly | Leu | |
| | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | 255 | | | | | 260 | |
| Leu | Ser | Gly | Tyr | Pro | Phe | Gln | Cys | Leu | Gly | Phe | Thr | Pro | Glu | His | Gln | Arg | Asp | Phe | Ile | |
| | | | | 265 | | | | | 270 | | | | | 275 | | | | | 280 | |
| Ala | Arg | Asp | Leu | Gly | Pro | Thr | Leu | Ala | Asn | Ser | Thr | His | His | Asn | Val | Arg | Leu | Leu | Met | |
| | | | | 285 | | | | | 290 | | | | | 295 | | | | | 300 | |
| Leu | Asp | Asp | Gln | Arg | Leu | Leu | Leu | Pro | His | Trp | Ala | Lys | Val | Val | Leu | Thr | Asp | Pro | Glu | |
| | | | | 305 | | | | | 310 | | | | | 315 | | | | | 320 | |
| Ala | Ala | Lys | Tyr | Val | His | Gly | Ile | Ala | Val | His | Trp | Tyr | Leu | Asp | Phe | Leu | Ala | Pro | Ala | |
| | | | | 325 | | | | | 330 | | | | | 335 | | | | | 340 | |
| Lys | Ala | Thr | Leu | Gly | Glu | Thr | His | Arg | Leu | Phe | Pro | Asn | Thr | Met | Leu | Phe | Ala | Ser | Glu | |
| | | | | 345 | | | | | 350 | | | | | 355 | | | | | 360 | |
| Ala | Cys | Val | Gly | Ser | Lys | Phe | Trp | Glu | Gln | Ser | Val | Arg | Leu | Gly | Ser | Trp | Asp | Arg | Gly | |
| | | | | 365 | | | | | 370 | | | | | 375 | | | | | 380 | |
| Met | Gln | Tyr | Ser | His | Ser | Ile | Ile | Thr | Asn | Leu | Leu | Tyr | His | Val | Val | Gly | Trp | Thr | Asp | |
| | | | | 385 | | | | | 390 | | | | | 395 | | | | | 400 | |
| Trp | Asn | Leu | Ala | Leu | Asn | Pro | Glu | Gly | Gly | Pro | Asn | Trp | Val | Arg | Asn | Phe | Val | Asp | Ser | |
| | | | | 405 | | | | | 410 | | | | | 415 | | | | | 420 | |
| Pro | Ile | Ile | Val | Asp | Ile | Thr | Lys | Asp | Thr | Phe | Tyr | Lys | Gln | Pro | Met | Phe | Tyr | His | Leu | |
| | | | | 425 | | | | | 430 | | | | | 435 | | | | | 440 | |
| Gly | His | Phe | Ser | Lys | Phe | Ile | Pro | Glu | Gly | Ser | Gln | Arg | Val | Gly | Leu | Val | Ala | Ser | Gln | |
| | | | | 445 | | | | | 450 | | | | | 455 | | | | | 460 | |
| Lys | Asn | Asp | Leu | Asp | Ala | Val | Ala | Leu | Met | His | Pro | Asp | Gly | Ser | Ala | Val | Val | Val | Val | |
| | | | | 465 | | | | | 470 | | | | | 475 | | | | | 480 | |
| Leu | Asn | Arg | Ser | Ser | Lys | Asp | Val | Pro | Leu | Thr | Ile | Lys | Asp | Pro | Ala | Val | Gly | Phe | Leu | |
| | | | | 485 | | | | | 490 | | | | | 495 | | | | | 495 | |
| Glu | Thr | Ile | Ser | Pro | Gly | Tyr | Ser | Ile | His | Thr | Tyr | Leu | Trp | His | Arg | Gln | | | | |

L'illustration ci-dessous montre la formule développée du glucocérébroside et le site d'action de la glucocérébrosidase.

Propriétés physicochimiques :

L'imiglucérase, un analogue de l'enzyme β -glucocérébrosidase humaine, est une glycoprotéine enzymatique lysosomiale qui catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside glycolipidique en glucose et en céramide. L'imiglucérase compte des chaînes d'oligosaccharides, qui ont été modifiées de façon à se terminer par le mannose. Les récepteurs endocytiques du glucose à la surface des macrophages, qui accumulent les lipides dans la maladie de Gaucher, reconnaissent tout particulièrement ces chaînes.



Soluble dans l'eau

Caractéristiques du produit :

Cerezyme (imiglucérase pour injection) est une poudre lyophilisée stérile, apyrogène, blanche à blanc cassé. L'imiglucérase est fabriquée dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) à l'aide d'une culture cellulaire et d'un processus d'expansion, et purifiée à l'aide d'une série de filtration chromatographique et membranaire. La substance médicamenteuse imiglucérase est formulée avec un tampon de formulation, traitée par un nanofiltre et ajustée pour atteindre la concentration finale en protéines. La substance médicamenteuse formulée est ensuite regroupée, filtrée stérilement, remplie de façon aseptique dans des fioles en verre et lyophilisée pour produire le médicament. Les fioles lyophilisées sont ensuite bouchées, étiquetées et emballées.

Inactivation virale

L'innocuité virale de Cerezyme est confirmée à la fois par la sélection et la qualification des fournisseurs, l'analyse des matières premières, les études de caractérisation des banques de cellules, la validation de la capacité du processus de purification d'éliminer et d'inactiver les virus, et les essais habituels en cours de fabrication.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais Cliniques par indication

Maladie de Gaucher

Tableau 10 – Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur l'enzymothérapie substitutive à long terme chez les patients ayant reçu un diagnostic confirmé de maladie de Gaucher non neuronopathique (type 1) ou neuronopathique chronique (type 3) qui présentent des manifestations non neurologiques de la maladie

| Numéro de l'étude | Organisation de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets d'étude (n=nombre) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|---|---|--|--|---------------------------|----------------|
| RC91-0110 Essai déterminant | Essai comparatif avec groupes parallèles mené à double insu après répartition aléatoire | 60 U/kg de Cerezyme ou alglucerase toutes les 2 semaines en perfusion i.v. pendant 6 mois | Patients atteints de la maladie de Gaucher (n = 30) | 32,7 ans (12 à 69 ans) | 17 H / 13 F |
| RC92-0501 Essai complémentaire à l'essai (RC91-0110) | Essai comparatif avec groupes parallèles mené à double insu après répartition aléatoire | 60 U/kg de Cerezyme toutes les 2 semaines en perfusion i.v. pendant 26 à 29 mois* | Patients atteints de la maladie de Gaucher (n = 30)** | 32,7 ans (12 à 69 ans) | 17 H / 13 F |
| RC92-0301 | Essai comparatif avec paires appariées mené après répartition aléatoire | 15 U/kg de Cerezyme toutes les 2 semaines ou 2,5 U/kg de Cerezyme 3 fois par semaine en perfusion i.v. pendant 1,5 à 2 ans | Patients atteints de la maladie de Gaucher (n = 10) | 32,2 ans (18 à 46 ans) | 2 H / 8 F |

| | | | | | |
|------------------|------------------------|---|--|------------------------|-------------|
| CZ-011-01 | Essai ouvert randomisé | 40-120 U/kg de Cerezyme [®] pendant une période de 4 semaines. Dose totale de 4 semaines en 2 perfusions (1 perfusion/2 semaines), Q2; ou dose totale de 4 semaines en 1 perfusion, Q4, perfusion intraveineuse, 24 mois | Patients atteints de la maladie de Gaucher (n=95)*** | 46,8 ans (18 à 82 ans) | 48 H / 47 F |
|------------------|------------------------|---|--|------------------------|-------------|

*Les participants à l'essai complémentaire RC92-0501 ont d'abord reçu Cerezyme à la dose de 60 U/kg, dose qui a été réduite, au 9^e mois de la période d'évaluation, en fonction des objectifs atteints sur le plan hématologique, mais pas sur le plan osseux.

**Vingt-neuf (29) patients ont suivi le traitement par Cerezyme dans son intégralité.

***Cent deux patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le traitement mais 95 patients ont reçu un ou plusieurs doses du médicament à l'étude.

Au terme des 6 mois de l'essai déterminant (RC91-0110), les patients ont continué d'être suivis pendant 26 à 29 mois dans le cadre d'un essai complémentaire (RC92-0501). Un essai distinct mettant en parallèle 2 schémas posologiques (RC92-0301) a aussi été mené. Au cours de l'essai déterminant, on a observé certains effets positifs initiaux sur les os, mais les doses ont été réduites dès que les paramètres hématologiques se sont améliorés, conformément à ce qui était prévu dans le protocole de l'essai. Les comptes rendus publiés indiquent que pour avoir des effets sur les os, le traitement peut devoir se poursuivre plus longtemps à doses plus élevées. Les tableaux ci-après décrivent les résultats de ces essais.

Tableau 11 - Effets cliniques sur les paramètres hématologiques et le poids des organes (pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales) :

| Rapport d'essai | Paramètre | Hémoglobine | Plaquettes | Foie | Rate |
|------------------|--------------------|--------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|
| RC91-0110 | Moyenne | 20 % | 33 % | - 11 % | - 35 % |
| | Valeur de p | $p < 0,001$ | $p = 0,001$ | $p < 0,001$ | $p < 0,001$ |
| | Réponse | $\uparrow \geq 1,0$ g/dL | $\uparrow \geq 30$ % | $\downarrow \geq 10$ % | $\downarrow \geq 10$ % |

| | | | | | |
|---|------------------------|--------------|------------|------------|-------------|
| Essai déterminant Cz bras N15 (variation des résultats à 6 mois par rapport à la référence) | Taux de réponse | 13/15 87 % | 9/15 60 % | 8/15 53 % | 15/15 100 % |
| RC92-0501 Prolongation (résultats à 28 mois par rapport à la référence) | Moyenne | 28 % | 80 % | - 21 % | - 54,7 % |
| | Réponse | ↑ ≥ 1,0 g/dL | ↑ ≥ 30 % | ↓ ≥ 10 % | ↓ ≥ 10 % |
| | Taux de réponse | 12/15 80 % | 11/15 73 % | 14/15 93 % | 14/15 93 % |
| RC92-0301 (période de 2 ans) | Moyenne | 12,5 % | 97 % | - 19 % | - 42,5 % |
| | Réponse | ↑ ≥ 1,0 g/dL | ↑ ≥ 30 % | ↓ ≥ 10 % | ↓ ≥ 10 % |
| | Taux de réponse | 7/10 70 % | 5/10 50 % | 7/10 70 % | 9/10 90 % |

Effets sur les os :

On a mesuré les variations à long terme de l'épaisseur de la corticale dans un groupe de 11 patients ayant pris part aux essais déterminant et complémentaire, patients qui ont également subi une évaluation radiographique. L'épaisseur de la corticale correspondait à la différence entre le diamètre du périoste et celui de l'endoste au milieu du corps de l'os.

Tableau 12 – Mesures des variations à long terme de l'épaisseur de la cortical et évaluation radiographique

| Mesure | Pourcentage d'amélioration par rapport aux valeurs initiales | N |
|--|--|--------------------------|
| Épaisseur de la corticale de l'humérus | 43 % | 3 sur 7 ont été évalués |
| Épaisseur de la corticale du fémur | 60 % | 6 sur 10 ont été évalués |
| Évaluation radiographique | 63 % | 7 sur 11 ont été évalués |

Effets sur la stabilité clinique pour diverses posologies :

La fréquence usuelle des perfusions est d'une toutes les 2 semaines (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Un traitement d'entretien toutes les 4 semaines (Q4) à la même dose cumulée que la dose bihebdomadaire (Q2) a été étudiée chez les patients adultes ayant une maladie de Gaucher résiduelle stable de type 1. Au total, 102 patients (37 Q2, 65 Q4) ont été randomisés pour recevoir le traitement et 95 patients (33 Q2, 62 Q4) ont reçu une ou plusieurs doses du traitement à l'étude. Au total, 80 patients ont été inclus dans l'analyse au 12^e mois (27 Q2, 53 Q4) et 83 patients au total ont été inclus dans l'analyse au 24^e mois (26 Q2, 57 Q4). L'âge moyen lors de la randomisation dans le groupe Q2 était de 44,8 ans (19-82) et de 47,8 (18-78) dans le groupe Q4.

Les modifications des valeurs de l'hémoglobine, des plaquettes, du volume du foie et de la rate, des crises osseuses et de la maladie osseuse comprenaient un critère de jugement composite prédéfini. Le principal critère de jugement de l'efficacité était la proportion de patients représentant un succès clinique (taux de réussite). Les patients étaient considérés comme représentant un succès clinique si TOUS les critères suivants étaient satisfaits :

- L'hémoglobémie du patient ne descendait pas de 1,25 g/dL chez les femmes ou 1,5 g/dL chez les hommes sous la valeur initiale du patient.
- La numération plaquettaire du patient ne descendait pas de 25 % sous la valeur initiale du patient et n'était pas inférieure à 80 000 mm³.
- Le volume du foie et de la rate du patient n'était pas supérieur de 20 % à la valeur initiale du patient.
- Le patient n'était l'objet d'aucune nouvelle découverte pendant l'étude et ne présentait pas de progression de la maladie osseuse, y compris aucune nouvelle incidence de fractures pathologiques, d'infarctus médullaire, de lésions lytiques ou de nécrose avasculaire.
- Le patient n'a eu aucune crise osseuse pendant l'étude.

Dans le groupe Q2, la dose moyenne de perfusion reçue par les patients était de 66,7 U/kg/4 semaines (valeurs comprises entre 37 et 118) et la durée moyenne de perfusion était de 182,3 minutes/4 semaines (valeurs comprises entre 119 et 316). Dans le groupe Q4, la dose moyenne de perfusion reçue par les patients était de 69 U/kg/4 semaines (29-120) et la durée moyenne de perfusion était de 135,9 minutes/4 semaines (60-306). Cinquante-trois pour cent (n=33) des patients du groupe de traitement Q4 ont reçu Cerezyme à dose élevée (>60 U/kg de Cerezyme toutes les 4 semaines) par rapport à 36 % (n=12) des patients du groupe Q2.

Parmi les patients en ITT dont l'issue clinique est connue, un total de 63 % des patients du groupe Q4 répondaient aux critères de succès clinique au 24^e mois/arrêt par rapport à 81 % des patients du groupe Q2. Les taux de réussite au 12^e mois pour le groupe Q4 était de 60 % et de 96 % pour le groupe Q2. Deux patients Q2 (6 %) et 13 patients Q4 (21 %) ont quitté l'étude en raison d'un échec clinique.

Parmi les patients en ITT, 0 patient du groupe Q2 a présenté une augmentation de la taille du foie par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 12 mois de traitement et 1 patient (3 %) a présenté une augmentation par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 24 mois de traitement. Cinq (8 %) des patients Q4 présentaient une augmentation de la taille du foie par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 12 mois de traitement et 2 patients (3 %) présentaient une augmentation de la taille du foie par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 24 mois de traitement. Parmi les patients en ITT, 0 patient du

groupe Q2 a présenté une augmentation de la taille de la rate par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 12 mois de traitement et 2 patients (6 %) présentaient une augmentation par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 24 mois de traitement. Sept patients (11 %) du groupe Q4 présentaient une augmentation de la taille de la rate par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 12 mois de traitement et 4 patients (6 %) présentaient une augmentation par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 24 mois de traitement.

Effets sur les manifestations neurologiques :

L'efficacité de CERZYME® à contrer les manifestations neurologiques de la maladie n'a fait l'objet d'aucune étude comparative. On ne peut donc tirer de conclusions quant aux effets du traitement enzymatique substitutif sur les manifestations neurologiques de la maladie (*voir la section **Populations particulières** sous 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Effets sur le type 3 de la maladie de Gaucher :

L'analyse des données d'efficacité provenant du registre de l'ICGG et d'une étude japonaise effectuée après la commercialisation du produit témoigne d'un recul des manifestations non neurologiques (anémie, thrombocytopénie, ostéopathie, hépatomégalie et splénomégalie) chez les patients atteints du type 3 de la maladie, comparable à celui qui est observé dans le type 1.

L'étude postcommercialisation japonaise a été menée sans insu auprès de patients atteints du type 2 ou 3 de la maladie de Gaucher. Elle visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de Cerezyme durant une période de 3 ans, afin d'en étayer l'homologation au Japon.

Durant cette étude, l'efficacité et l'innocuité du médicament ont fait l'objet d'analyses distinctes chez les patients atteints du type 3 de la maladie. Les résultats de ces analyses montrent une nette amélioration des paramètres de laboratoire dont l'hémoglobine, la numération plaquettaire et l'activité de l'ECA et de la phosphatase acide en l'espace de 24 à 48 semaines, amélioration qui s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude (144 semaines). Après 24 semaines, le volume et la taille du foie ou de la rate avaient diminué, et sont demeurés ainsi jusqu'à la fin de l'étude (144 semaines). Les symptômes pouvaient s'être atténués de façon générale chez certains patients, sauf que l'efficacité du traitement a été très limitée en ce qui a trait aux manifestations osseuses ou neurologiques. Les médecins ont néanmoins jugé que l'amélioration avait atteint un taux de 50 % dans l'ensemble, si bien que l'efficacité clinique du TES a été confirmée dans tous les cas de maladie de type 3. La marge d'innocuité était acceptable. Seul 1 patient a présenté un trouble unguéal considéré comme potentiellement lié au traitement par Cerezyme. Parmi les effets indésirables graves quoique indépendants du traitement qui ont été signalés, mentionnons la pneumonie, les complications associées à la greffe de moelle osseuse, la cholécystite aiguë, la lithiase biliaire, les convulsions, la pneumonie par aspiration, la bronchite, l'obstruction intestinale, l'hernie inguinale, la fièvre, l'urticaire, l'augmentation des sécrétions bronchiques, l'insuffisance respiratoire, la fracture du fémur et l'hypertrophie des amygdales. La majorité de ces effets indésirables tenaient à la gravité même de la maladie de Gaucher sous-jacente.

Aux données japonaises s'ajoutent de multiples analyses comparant les effets hématologiques (hémoglobine, plaquettes) et viscéraux (foie, rate) du TES dans la maladie de Gaucher avec atteinte neurologique chronique (type 3) ou sans atteinte neurologique (type 1). Les données utilisées aux fins de ces analyses provenaient du registre de la maladie de Gaucher et portaient sur 2637 patients au total, dont 130 étaient atteints de la forme neurologique. Parmi ces derniers, 117 ont reçu un TES. Quant aux

effets du traitement sur les plaquettes, les données présentées laissent croire que la réponse au TES était à tout le moins comparable dans les 2 populations de patients.

Chez les patients inscrits au registre, l'effet du traitement sur la numération plaquettaire semblait plus évident durant les 2 premières années. La capacité du traitement à augmenter la numération plaquettaire ne paraissait pas tributaire de la présence ou de l'absence de rate.

La thrombocytopénie a connu une amélioration au cours des 6 premiers mois du traitement, passant du stade grave à modéré ou normal, chez la majorité (83 %) des patients présentant une atteinte neurologique et chez le tiers (35 %) des patients qui en étaient exempts.

Les patients des 2 groupes, qui souffraient en majorité d'une anémie modérée à grave au moment d'entreprendre le traitement, ont vu leur hémoglobine revenir à des valeurs normales ou presque en l'espace de 12 à 18 mois de traitement.

Au cours des 6 premiers mois du traitement, 64 % des patients présentant une atteinte neurologique ont constaté une amélioration de leur anémie, laquelle est passée du stade grave à modéré ou normal. Ce taux s'est établi à 69 % chez les patients ne présentant pas de symptômes neurologiques.

Le volume du foie a diminué dans les 2 groupes de patients, comme en témoignent la réduction moyenne et médiane (multiples de la normale [MN]) du volume hépatique après 12 et 24 mois ainsi que le changement de catégorie de l'hépatomégalie commandée par la diminution de sa gravité au cours des 6 premiers mois du traitement.

Au départ, les patients des 2 groupes présentaient une splénomégalie modérée ou grave, qui s'est améliorée au fil du temps. Malgré une diminution notable de la taille de la rate, la majorité des patients présentant une atteinte neurologique devaient toujours composer avec une splénomégalie de catégorie grave (> 15 x MN) après 6 mois de TES, ce qui témoigne d'une affection sous-jacente relativement grave.

Les résultats des patients présentant une atteinte neurologique sont toujours numériquement supérieurs à ceux des autres patients dans les analyses à court terme (6 mois) portant sur les variations, par rapport au départ, de l'ensemble des paramètres évalués. Les analyses effectuées après 12 à 24 mois tendent à confirmer les résultats initiaux en ce qui concerne la réponse au traitement. Les changements par rapport aux valeurs de départ sont pratiquement tous plus importants chez les patients atteints sur le plan neurologique que chez les autres. Des manifestations générales plus sévères au départ jumelées à des doses de TES plus élevées pourraient expliquer ces observations.

En conclusion, les analyses des données du registre indiquent que la réponse au TES est comparable du point de vue des manifestations générales de la maladie de Gaucher, que les patients présentent une atteinte neurologique ou non, comme en font foi les paramètres évalués.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique

16 AUCUNE INFORMATION MICROBIOLOGIQUE N'EST REQUISE POUR CE PRODUIT PHARMACEUTIQUE TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Tableau 13 : Présentation des études de toxicologies

| Rapport d'essai | Caractéristiques de l'essai | Paramètres évalués | Résultats |
|-----------------|--|--|--|
| HWI 6354-102 | Rat Dose unique 0, 60, 300, 600 U/kg Voie i.v. 5 M et 5 F par groupe | Paramètres cliniques, consommation alimentaire, poids corporel, hématologie, épreuves biochimiques, poids des organes, autopsie, histologie | Augmentation statistiquement significative des plaquettes et de l'hémoglobine Augmentation du nombre de neutrophiles chez les mâles traités à la dose de 600 U/kg |
| BDL 12807 | Rat 13 semaines 0, 3, 30, 300 U/kg Voie i.v. 5 M et 5 F par groupe | Paramètres cliniques, consommation alimentaire, poids corporel, hématologie, épreuves biochimiques, analyse d'urine, poids des organes, autopsie, histologie | Formation d'anticorps dépendante de la dose chez > 50 % des animaux |
| CHV 6354-109 | Singe 13 semaines 0, 30, 100, 300 U/kg Voie i.v. 3 M et 3 F par groupe | Paramètres cliniques, poids corporel, hématologie, épreuves biochimiques, analyse d'urine, poids des organes, autopsie, histologie | Augmentation statistiquement significative du poids moyen de la rate, du rapport entre le poids de la rate et celui du corps, ainsi que du rapport entre le poids de la rate et celui du cerveau chez les femelles traitées à la dose de 300 U/kg; formation d'anticorps dépendante de la dose chez > 50 % des animaux |

Cancérogénicité : Les effets éventuels de Cerezyme sur la carcinogenèse et la mutagenèse n'ont fait l'objet d'aucune étude chez l'animal ni chez l'être humain.

Génotoxicité : L'imiglucérase a été soumise au test d'Ames. Toutes les concentrations se sont révélées négatives, avec ou sans activation.

Les effets éventuels de Cerezyme sur la carcinogenèse et la mutagenèse n'ont fait l'objet d'aucune étude chez l'animal ni chez l'être humain.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer les effets de l'imiglucérase sur la fertilité/reproduction, le développement embryo-fœtal ou le développement postnatal.

Toxicité juvénile : Aucune étude animale n'a été réalisée pour évaluer la toxicité potentielle de l'imiglucérase chez les animaux juvéniles.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

CEREZYME®

Imiglucérase pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre Cerezyme et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Cerezyme.

Pour quoi Cerezyme est-il utilisé?

Cerezyme sert à traiter les patients chez qui un diagnostic de maladie de Gaucher de type 1 (sans atteinte neurologique) ou de type 3 (avec atteinte neurologique chronique) a été confirmé. La maladie de Gaucher sans atteinte neurologique peut présenter un ou plusieurs des troubles suivants :

- anémie, après exclusion des autres causes possibles telle une carence en fer;
- thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes dans le sang);
- affection osseuse (comme l'affaiblissement des os et un risque accru de fracture), après exclusion des autres causes possibles telle une carence en vitamine D;
- hépatomégalie (hypertrophie du foie) ou splénomégalie (hypertrophie de la rate).

Comment Cerezyme agit-il?

La maladie de Gaucher est une maladie génétique rare caractérisée par un déficit de l'organisme en une enzyme appelée β -glucocérébrosidase. Cette enzyme décompose une substance grasse appelée glucocérébroside. Dans la maladie de Gaucher, le glucocérébroside devient élevé dans les macrophages tissulaires du foie, de la rate, de la moelle osseuse et parfois dans les poumons et les reins, parce que cette enzyme est absente. Cerezyme est une forme de β -glucocérébrosidase produite par la technologie de l'ADN recombinant. Cerezyme peut aider à traiter certains des symptômes de la maladie de Gaucher en remplaçant l'enzyme naturelle qui manque dans la maladie de Gaucher.

Quels sont les ingrédients dans Cerezyme?

Ingrédients médicinaux : imiglucérase

Ingrédients non médicinaux : mannitol, azote, polysorbate 80, citrates de sodium (citrates d'hydrogène disodique et citrate trisodique)

Cerezyme est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Cerezyme est offert sous forme de lyophilisat stérile pour perfusion intraveineuse. Chaque flacon de 20 mL de Cerezyme contient 400 U (étiquette rouge) d'imiglucérase.

Ne prenez pas Cerezyme si :

N'utilisez pas CERZYME® si vous présentez une hypersensibilité à l'imiglucérase ou à l'un des composants du produit ou du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Cerezyme, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez déjà été traité à l'aide d'une enzyme dérivée du placenta, la β -glucocérébrosidase (alglucérase injectable) et avez développé des anticorps ou présenté des symptômes d'hypersensibilité à cette enzyme;
- vous avez eu une grave réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité après avoir reçu Cerezyme;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir ou encore vous allaitez.
- vous présentez un essoufflement avant ou après le début du traitement par Cerezyme. Votre médecin évaluera s'il s'agit d'un signe d'une affection appelée hypertension pulmonaire, une affection qui survient rarement avec la maladie de Gaucher, que les patients prennent ou non Cerezyme.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Cerezyme:

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la façon dont Cerezyme interagit avec d'autres médicaments. Si vous prenez d'autres médicaments, veuillez en informer votre médecin, étant donné le risque que ceux-ci entravent le captage de l'imiglucérase.

Comment prendre Cerezyme:**Dose habituelle :**

La posologie doit être individualisée.

Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose qui vous convient.

Le traitement peut être amorcé à raison d'une dose de 2,5 U/kg de poids corporel, 3 fois par semaine, jusqu'à concurrence de 60 U/kg, 1 fois toutes les 2 semaines.

Dans les cas où Cerezyme doit être administré dans un centre d'hébergement et de soins de longue durée, on conseille aux professionnels de la santé d'être formés et préparés à l'éventualité d'une réaction de type allergique.

Surdosage :

Aucun effet toxique manifeste n'a été signalé par suite de l'administration de doses pouvant atteindre 240 U/kg toutes les 2 semaines. En cas de surdosage, arrêtez immédiatement la perfusion et surveillez étroitement le patient dans un établissement hospitalier pour détecter la survenue de réactions

associées à la perfusion.

Dose oubliée :

Si vous manquez une perfusion de Cerezyme, communiquez avec votre médecin. Il est important que vous receviez Cerezyme à intervalles réguliers pour éviter l'accumulation de glucocérebroside. La dose mensuelle totale doit demeurer essentiellement la même.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Cerezyme?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez Cerezyme. Si vous présentez tout effet secondaire non mentionné ici, informez-en votre professionnel de la santé.

Effets secondaires courants (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- Essoufflement
- Toux
- Urticaire/enflure localisée de la peau ou de la paroi de la bouche ou de la gorge
- Démangeaisons
- Éruption cutanée

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- Étourdissements
- Céphalées
- Sensation de picotements, de piqûres, de brûlures ou d'engourdissement de la peau
- Bouffées vasomotrices
- Vomissements
- Nausées
- Crampes/douleur abdominales
- Diarrhée.
- Douleur dans les articulations
- Inconfort au site de perfusion
- Brûlures au site de perfusion
- Enflure au site de perfusion
- Abscess non infecté au point d'injection
- Fièvre
- Rigueur
- Fatigue
- Maux de dos

Fréquence inconnue :

- Frissons
- Démangeaisons au site de perfusion
- Rythme cardiaque rapide

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| RARE | | | |
| Réactions allergiques, y compris réaction anaphylactoïde (réaction allergique grave) avec les symptômes suivants : démangeaisons, bouffées vasomotrices, urticaire, enflure, malaise thoracique, essoufflement, toux, peau bleutée, faible tension artérielle, augmentation de la fréquence cardiaque | | | X |

Environ 15 % des patients ont développé des réactions immunitaires (anticorps); une surveillance périodique par votre médecin est suggérée.

Si vous présentez une telle réaction après l'administration de Cerezyme, vous devez immédiatement communiquer avec votre médecin.

Votre professionnel de la santé vous surveillera de près pendant la perfusion, en particulier si vous avez des antécédents de réaction d'hypersensibilité légère ou modérée (p. ex., eczéma, démangeaisons, bouffées de chaleur, éruption cutanée, etc.). Au besoin, un prétraitement par des antihistaminiques ou des corticostéroïdes et une vitesse de perfusion réduite peuvent aider à réduire la possibilité de réactions liées à la perfusion.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

Pour le grand public : Si vous ressentez un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des informations sur l'atténuation des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et [nom du promoteur] ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

Pour les professionnels de la santé : Si un patient ressent un effet secondaire à la suite d'une vaccination, veuillez remplir le formulaire approprié de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) selon votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Entreposage :

Cerezyme doit être gardé au réfrigérateur (de 2 à 8 °C), hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas l'utiliser passé la date de péremption indiquée sur le flacon.

Comme Cerezyme ne contient aucun agent de conservation, la solution reconstituée doit être diluée sans tarder, et non conservée en vue d'une utilisation ultérieure.

Registre de l'ICGG sur la maladie de Gaucher

Le registre de l'ICGG est en fait une étude prospective longitudinale regroupant plus de 4 936 patients (au 7 mars 2008) atteints de la maladie de Gaucher dans le monde. Il a été mis sur pied dans le but d'aider les médecins appelés à traiter et à prendre en charge des patients atteints de la maladie de Gaucher.

Les centres de traitement ayant inscrit des patients au registre sont tenus de recueillir des données à intervalles réguliers.

L'ICGG publie un rapport annuel disponible au Canada au début de chaque année. Ce rapport expose

les données recueillies dans les 7 provinces comptant des cas de maladie de Gaucher. Vous pouvez en obtenir un exemplaire sur demande auprès de sanofi-aventis Canada.

Pour obtenir des renseignements au sujet du registre, composez le 1 800 745-4447. Si vous souhaitez y participer, communiquez avec votre médecin.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Cerezyme:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision 28 mai 2024