

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

^{Pr}**FABRAZYME**[®]

Agalsidase bêta
(α -galactosidase A humaine recombinante)

Poudre lyophilisée
5 mg et 35 mg, pour administration intraveineuse

Traitement enzymatique substitutif

Code ATC : A16AB04

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

Date d'approbation initiale :
23 janvier 2004

Date de révision :
8 avril 2024

s-a version 4.0 datée du 8 avril, 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283960

TABLE DES MATIÈRES

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

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	13
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants (de 8 à 16 ans) ..	17
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	17
8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	19

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	21
10.3	Pharmacocinétique	21
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	23
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	24
14	ESSAIS CLINIQUES	25
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	25
14.2	Résultats de l'étude	27
15	MICROBIOLOGIE	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	33
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

FABRAZYME® (agalsidase bêta) est indiqué :

- à titre de traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients ayant reçu un diagnostic confirmé de maladie de Fabry.

1.1 Enfants

Enfants (≥ 8 ans) : L'innocuité et l'efficacité de FABRAZYME ont été démontrées chez des patients atteints de la maladie de Fabry âgés d'au moins 8 ans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Enfants et 14 ESSAIS CLINIQUES).

Enfants (< 8 ans) : L'innocuité et l'efficacité de FABRAZYME n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 8 ans.

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Le nombre de participants aux études cliniques sur FABRAZYME âgés de 65 ans et plus n'était pas suffisant pour déterminer si la réponse de ces patients au traitement était différente de celle des sujets plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

- FABRAZYME est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **Comme c'est le cas avec toute substance protéique intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergiques ont été observées chez des patients recevant des perfusions de Fabrazyme, y compris des réactions anaphylactiques ou pseudo-anaphylactiques. [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Anaphylaxie et réactions allergiques, Réactions à la perfusion, et Immunitaire]**

- Considérations liées au traitement préalable : L'administration d'antipyrétiques est recommandée avant la perfusion à titre de mesure préventive. Quel que soit le traitement préalable, la réduction de la vitesse de perfusion, l'interruption momentanée de cette dernière et/ou l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antipyrétiques, d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes ont permis de remédier avec succès aux effets indésirables liés à la perfusion et d'atténuer les symptômes. Un traitement préalable par un antipyrétique et/ou un antihistaminique a été instauré dans le cadre des essais cliniques pour contrer les réactions isolées ou récurrentes d'intensité légère ou modérée liées à la perfusion. Un antihistaminique, un antipyrétique et/ou un corticostéroïde ont été préalablement administrés pour traiter les réactions graves isolées ou les réactions récurrentes d'intensité modérée ou grave liées à la perfusion. Le choix du médicament administré avant le traitement et la dose de ce dernier doivent être fonction de l'âge et du poids de patient ainsi que de la gravité de la réaction. L'administration doit se faire au moment opportun, compte tenu du délai d'action du médicament choisi. Une diminution de la vitesse de perfusion devrait également être prise en considération. Si la perfusion se déroule sans incident, on peut envisager d'en augmenter la vitesse graduellement et de réduire la prémédication.
- Considérations liées à la réintroduction : On peut réintroduire FABRAZYME, et ce, avec succès, chez des patients ayant obtenu un résultat positif au test cutané ou au test de dépistage des anticorps IgE contre FABRAZYME. La dose initiale de réintroduction doit alors être faible et administrée à une vitesse moindre, par exemple la moitié de la dose thérapeutique (0,5 mg/kg) à 1/25^e de la vitesse de perfusion initiale standard recommandée (0,01 mg/min). Une fois la tolérabilité de la perfusion établie, il est possible d'augmenter la dose jusqu'à atteindre la dose recommandée (1,0 mg/kg) et d'accroître graduellement la vitesse de perfusion (en la doublant toutes les 30 minutes jusqu'à la vitesse maximale de 0,25 mg/min), suivant la tolérance du patient.
- Néphropathie : Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
- Hépatopathie : FABRAZYME n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La posologie recommandée de FABRAZYME (agalsidase bêta) s'établit à 1,0 mg/kg de poids corporel, en perfusion intraveineuse, toutes les 2 semaines.
- La vitesse de perfusion initiale ne devrait pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/h). Elle peut être réduite en cas de réactions indésirables liées à la perfusion, puis augmentée graduellement par paliers de 0,05 à 0,08 mg/min (3 à 5 mg/h) à chaque nouvelle perfusion, une fois la tolérance du patient bien établie.
- Pour les patients dont le poids est inférieur à 30 kg, la vitesse de perfusion maximale doit rester de 0,25 mg/min (15 mg/h).
- Pour les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg, la durée d'administration ne doit pas être inférieure à 1,5 heure (en fonction de la tolérance de chaque patient).

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Matériel requis

Il est bon de disposer du matériel ci-après au moment de la reconstitution et de l'administration de FABRAZYME :

- FABRAZYME (flacons)
- Eau stérile pour injection, USP
- Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP (solution saline ordinaire)
- Ruban
- Deux seringues pour la reconstitution et la dilution
- Deux aiguilles
- Filtre à particules intégré de 0,2 µm liant faiblement les protéines
- Nécessaire d'administration avec régulateur de débit ou pompe à perfusion et tubulure connexe
- Nécessaire d'administration intraveineuse
- Nécessaire en cas de réaction anaphylactique
- Angiocathéter
- Gants
- Tampons imbibés d'alcool
- Planchette
- Étiquette de médicament

Reconstitution et dilution (suivant une technique aseptique)

1. Avant la reconstitution, laisser reposer les flacons de FABRAZYME et le diluant à la température ambiante une trentaine de minutes. Le nombre de flacons nécessaires est fonction du poids corporel du patient (en kg) et de la dose recommandée (1,0 mg/kg). Prélever le nombre approprié de flacons de telle sorte que le nombre total de milligrammes soit égal ou supérieur au poids corporel du patient en kilogrammes.

Tableau 1 – Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
5 mg	1,1 mL d'eau stérile pour injection, USP	1,0 mL	5,0 mg/mL
35 mg	7,2 mL d'eau stérile pour injection, USP	7,0 mL	5,0 mg/mL

2. Reconstituer la solution contenue dans chaque flacon de FABRAZYME en y injectant **lentement** le volume d'eau stérile pour injection, USP, indiqué dans le Tableau 1, le long de la paroi intérieure et non directement sur le pain lyophilisé. Faire rouler et incliner délicatement le flacon. Ne pas retourner, faire tourner ni agiter le flacon. Chaque flacon donne une solution claire et incolore à 5,0 mg/mL. La dose totale extractible par flacon est indiquée dans la colonne « Volume disponible approximatif » du Tableau 1.

3. Examiner la solution reconstituée à la recherche de particules ou d'une décoloration. Ne pas utiliser les flacons présentant de telles anomalies et en signaler le numéro de lot au pharmacien de l'hôpital.

4. Après la reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons, afin d'éviter la formation de particules.

5. Aspirer lentement la solution reconstituée dans chaque flacon et la diluer avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, de manière à obtenir un **volume total établi en fonction du poids du patient, selon les indications du Tableau 2 ci-dessous**. Pour minimiser l'interface air/liquide, purger l'air dans la poche à perfusion avant d'ajouter la solution de FABRAZYME reconstituée. Veiller à injecter la solution reconstituée directement dans le chlorure de sodium. Des volumes de perfusion atteignant à peine 50 mL ont été utilisés lors d'un essai clinique. Jeter tout flacon de solution reconstituée non utilisé.

Tableau 2

Poids du patient (kg)	Volume total minimal
≤ 35	50
35,1 – 70	100
70,1 – 100	250
> 100	500

6. Retourner délicatement le sac pour perfusion afin de mélanger la solution, en évitant de le secouer et de l'agiter vigoureusement. Utiliser sans tarder.

7. Le même cathéter intraveineux ne peut servir à la fois à la perfusion de FABRAZYME et d'autres produits.

8. La solution diluée devrait être filtrée durant l'administration au moyen d'un filtre intégré de 0,2 µm liant faiblement les protéines.

4.4 Administration

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

L'acheminement de ce produit ne doit pas se faire par un système de tubes pneumatiques.

Il faut éviter de trop agiter le produit.

On ne doit pas utiliser d'aiguilles à filtre durant la préparation de la perfusion.

L'exposition prolongée de FABRAZYME à l'interface air/liquide, que ce soit avec le temps ou pendant l'agitation, peut entraîner la formation de particules de protéines. Des études ont été réalisées sur la manipulation en conditions de stress et la formation forcée de particules, afin d'évaluer l'effet d'un filtre en ligne sur le produit pharmaceutique et la dose en présence de ces particules. Après l'ajout de FABRAZYME dans des poches à perfusion contenant du chlorure de sodium à 0,9 % et l'induction de particules, l'utilisation d'un filtre intégré de 0,2 µm liant faiblement les protéines a permis l'élimination des particules visibles sans perte détectable de protéine ou d'activité.

4.5 Dose oubliée

Si le patient manque une perfusion de FABRAZYME, le traitement se poursuivra de la manière habituelle au moment de la prochaine visite inscrite au calendrier. On ne doit pas doubler la dose administrée après une dose omise.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de FABRAZYME (agalsidase bêta) n'a été rapporté. Lors des essais cliniques, les patients ont reçu des doses allant jusqu'à 3,0 mg/kg de poids corporel.

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 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée pour reconstitution et perfusion intraveineuse 5 mg 35 mg	Mannitol, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté

Description

FABRAZYME (agalsidase bêta), poudre lyophilisée pour perfusion intraveineuse, est offert sous forme de poudre ou de pain lyophilisé stérile et apyrogène, de couleur blanche à blanc cassé.

FABRAZYME ne contient aucun agent de conservation.

Les flacons de FABRAZYME sont à usage unique, en verre clair de type 1. Ils sont munis d'un bouchon de butyle siliconé, d'un opercule d'aluminium et d'un capuchon à charnière en plastique mauve.

Emballages de 1, de 5 et de 10 flacons. Certains emballages peuvent ne pas être commercialisés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

Généralités

Anaphylaxie et réactions allergiques

Des réactions anaphylactiques potentiellement létales et des réactions allergiques sévères ont été observées chez les patients pendant la perfusion de FABRAZYME. Les réactions étaient notamment l'angioœdème localisé (y compris le gonflement du visage, de la bouche et de la gorge), le bronchospasme, l'hypotension, l'urticaire généralisé, la dysphagie, l'exanthème, la dyspnée, les bouffées vasomotrices, la gêne thoracique, le prurit et la congestion nasale. Les interventions entreprises étaient notamment la réanimation cardiorespiratoire, l'apport d'oxygène, les solutions intraveineuses, l'hospitalisation et le traitement par inhalation d'agonistes bêta-adrénergiques, l'administration d'adrénaline et de corticostéroïdes par voie intraveineuse.

En cas de réaction anaphylactique ou allergique sévère, cesser immédiatement l'administration de FABRAZYME et instaurer le traitement d'urgence nécessaire. En raison du risque de réactions allergiques

sévères, des mesures de soutien médical adéquates doivent pouvoir être rapidement mises en place lorsqu'on administre FABRAZYME.

Les risques et les bienfaits associés à la reprise de l'administration de FABRAZYME après une réaction anaphylactique ou allergique sévère doivent être évalués. S'il est décidé d'administrer de nouveau le produit, il faut faire preuve d'extrême prudence et prévoir des mesures de soutien médical adéquates pouvant être rapidement mises en place (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Immunitaire et 14 ESSAIS CLINIQUES).

Réactions à la perfusion

Les patients atteints de la maladie de Fabry à un stade avancé peuvent présenter une altération de la fonction cardiaque, susceptible de les prédisposer à un risque plus élevé de complications sévères en raison de réactions à la perfusion. Ces patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite pendant l'administration de FABRAZYME.

La plupart des patients atteints de la maladie de Fabry ne présentent aucune activité décelable de l' α -galactosidase A. On s'attend donc à ce que la majorité d'entre eux développent des anticorps IgG (séroconversion) au fil du traitement. Les patients porteurs d'anticorps contre FABRAZYME courent un risque plus grand de réactions liées à la perfusion. Il s'est écoulé en moyenne moins de 3 mois entre la première perfusion de FABRAZYME et la séroconversion. Le pourcentage de patients ayant présenté des réactions liées à la perfusion a culminé rapidement après l'instauration du traitement, parallèlement à la séroconversion (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Immunitaire et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Durant les essais cliniques, les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients traités par FABRAZYME ont été les réactions liées à la perfusion (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

La survenue de réactions au point de perfusion et de complications liées au cathétérisme (douleur, infiltration au point d'accès, saignements et infection) ne serait pas surprenante étant donné la voie d'administration employée.

Consulter la section 4.1 Considérations posologiques pour connaître les mesures recommandées pour la prévention des réactions liées à la perfusion. Des réactions liées à la perfusion ont été observées chez certains patients qui avaient préalablement reçu des antipyrétiques, des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes oraux. Si leur fréquence diminue au fil du traitement, de telles réactions demeurent possibles même après l'emploi prolongé de FABRAZYME.

Cardiovasculaire

Au cours des essais cliniques portant sur FABRAZYME, un plus grand nombre de patients traités par FABRAZYME que de patients ayant reçu le placebo ont connu un allongement de l'intervalle QT/QTc (défini comme un intervalle QTc supérieur à 450 ms) à un certain moment durant l'étude (voir 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'aptitude à conduire ou utiliser des engins lourds lors de la prise de FABRAZYME.

Immunitaire

La plupart des patients développent des anticorps IgG contre FABRAZYME (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 10.2 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique). Chez les enfants, la séroconversion IgG était associée à un allongement de la demi-vie de FABRAZYME (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique). Environ 4 % des patients traités avec FABRAZYME dans le cadre des essais cliniques ont développé des anticorps spécifiques de FABRAZYME ou ont réagi aux tests cutanés. Les médecins doivent envisager le dépistage des IgE (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et tests de laboratoire) en cas de suspicion de réactions allergiques, et évaluer les risques et les bienfaits associés à la poursuite du traitement chez les patients porteurs d'IgE anti-FABRAZYME. Un test cutané peut être envisagé à la lumière des symptômes que présente le patient.

Les patients ayant obtenu un résultat positif au test cutané pour FABRAZYME ou au test de dépistage des anticorps IgE spécifiques de FABRAZYME ont bénéficié d'une réintroduction de FABRAZYME selon un protocole de réintroduction (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). La réintroduction doit être conduite sous surveillance directe par des personnes qualifiées pouvant rapidement mettre en place des mesures de soutien médical (voir 4.1 Considérations posologiques).

Lors de la réintroduction de FABRAZYME, prendre des précautions particulières avec les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou de cardiopathie ischémique sévère qui nécessitent l'administration de bêta-bloquants, car ce sous-groupe de patients n'était pas représenté dans l'essai.

Surveillance et tests de laboratoire

Test de dépistage des anticorps IgG :

On suggère de surveiller régulièrement les patients pour détecter la formation d'anticorps IgG.

Registre de la maladie de Fabry :

Le registre de la maladie de Fabry est une base de données observationnelles sur l'évolution naturelle de la maladie et le devenir des patients qui en sont atteints. Tous les médecins appelés à traiter des patients atteints de la maladie de Fabry peuvent l'alimenter. Ils sont d'ailleurs encouragés à collaborer, à partager leurs observations, à formuler des hypothèses aux fins de vérification, et à participer à la collecte de données en vue d'apprécier et d'orienter les interventions thérapeutiques à venir.

Les principaux objectifs du registre sont les suivants :

- Mieux faire comprendre la variabilité, l'évolution naturelle et la progression de la maladie de Fabry, notamment chez les femmes hétérozygotes.
- Aider la communauté médicale intéressée par la maladie de Fabry à formuler des recommandations quant au suivi des patients et à produire des rapports sur le devenir de ceux-ci afin d'optimiser les soins.
- Caractériser et décrire dans son ensemble la population touchée par la maladie de Fabry.
- Évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de FABRAZYME

Pour obtenir une description plus détaillée du registre de la maladie de Fabry, veuillez consulter le protocole qui le régit ou communiquer avec l'équipe responsable au 1 800 745-4447 ou encore visitez le site www.LSDregistry.net.

Santé reproductive

Il n'existe pas de données sur les effets possibles du traitement par FABRAZYME sur la fertilité ou la fonction reproductrice chez les hommes ou les femmes. La prudence s'impose lorsque FABRAZYME est utilisé chez des patients aptes à procréer.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas de données sur l'emploi de FABRAZYME durant la grossesse chez l'être humain. La prudence s'impose lorsque FABRAZYME est utilisé chez des patients aptes à procréer.

Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et tests de laboratoire concernant le registre de la maladie de Fabry, auquel peuvent participer les patientes qui deviennent enceintes durant le traitement par FABRAZYME.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si FABRAZYME passe dans le lait maternel. Sachant que de nombreux médicaments passent dans le lait maternel humain, on doit faire preuve de prudence.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 8 ans) : L'innocuité et l'efficacité de FABRAZYME n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 8 ans.

Enfants (≥ 8 ans) : L'innocuité et l'efficacité de FABRAZYME ont été évaluées au cours d'une étude ouverte (AGAL-016-01) portant sur 16 enfants atteints de la maladie de Fabry et âgés de 8 à 16 ans au moment du traitement initial. Le profil d'innocuité correspondait à celui obtenu chez les adultes (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

7.1.4 Personnes âgées

Le nombre de participants aux études cliniques sur FABRAZYME âgés de 65 ans et plus n'était pas suffisant pour déterminer si la réponse de ces patients au traitement était différente de celle des sujets plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés le plus souvent au cours des essais cliniques sur FABRAZYME ont été les réactions liées à la perfusion, qui sont survenues chez 93,75 % des enfants (de 8 à 16 ans) et chez 67 % des adolescents (de 16 ans et plus) et des adultes traités par FABRAZYME.

Les effets indésirables graves les plus fréquents ayant nécessité une intervention (interruption ou abandon de FABRAZYME [agalsidase bêta]), une hospitalisation ou l'instauration d'un traitement médical étaient aussi liés à la perfusion et comprenaient l'urticaire, la fièvre, les frissons, la tachycardie, l'oppression thoracique et/ou la sensation de constriction du pharynx et l'hypertension/hypotension (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions à la perfusion).

La réduction de la vitesse de perfusion et/ou l'administration préalable ou concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antipyrétiques, d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes comptent au nombre des pratiques médicales usuelles ayant permis de remédier avec succès aux effets indésirables associés à FABRAZYME (voir 4.1 Considérations posologiques).

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 répertoriées ci-dessous concernent l'exposition de 80 patients âgés de 16 à 61 ans à une dose de 1,0 mg/kg de FABRAZYME, administrée toutes les deux semaines, au cours de deux essais cliniques séparés, contrôlés par placebo et menés à double insu après répartition aléatoire (AGAL-1-002-98 et AGAL-008-00) pendant des périodes de 1 à 35 mois (15,5 mois en moyenne). Le Tableau 4 énumère les effets indésirables consécutifs au traitement (quel que soit le lien), survenus pendant les périodes de traitement à double insu des essais comparatifs avec placebo. Les effets indésirables

signalés sont classés selon la terminologie MedDRA par classes de système-organe et par terme préférentiel.

Tableau 4 : Résumé des effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients de 16 ans et plus traités avec FABRAZYME lors des études à double insu contrôlées par placebo après répartition aléatoire AGAL-1-002-98 et AGAL-008-00

Classe de système-organe MedDRA/ Terme privilégié	FABRAZYME n = 80 (%)	Placebo n = 60 (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	11 (14)	8 (13)
Affections cardiaques		
Tachycardie	4 (5)	2 (3)
Épaississement de la paroi ventriculaire	4 (5)	1 (2)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Hypoacousie	4 (5)	0
Acouphène	6 (8)	2 (3)
Affections gastro-intestinales		
Inconfort gastrique	5 (6)	1 (2)
Maux de dents	5 (6)	2 (3)
Vomissements	19 (24)	14 (23)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Gêne thoracique	4 (5)	1 (2)
Effet indésirable	8 (10)	3 (5)
Sensation de froid	8 (10)	1 (2)
Douleur	13 (16)	8 (13)
Œdème périphérique	17 (21)	4 (7)
Fatigue	20 (25)	10 (17)
Pyrexie	29 (36)	12 (20)
Frissons	34 (43)	8 (13)
Infections et infestations		
Infection fongique	4 (5)	0
Infection virale	4 (5)	0
Infection virale des voies aériennes supérieures	5 (6)	1 (2)
Pharyngite	5 (6)	1 (2)
Bronchite	6 (8)	3 (5)
Sinusite	7 (9)	2 (3)
Infection des voies aériennes inférieures	9 (11)	1 (2)
Infection des voies aériennes supérieures	15 (19)	6 (10)
Rhinopharyngite	22 (28)	9 (15)
Blessure, intoxication et complications liées au protocole		
Hémorragie consécutive à une intervention requise par le protocole	4 (5)	1 (2)
Chute	5 (6)	2 (3)

Excoriation	7 (9)	1 (2)
Douleur lors d'une intervention requise par le protocole	20 (25)	12 (20)
Investigations		
Élévation de la température corporelle	5 (6)	1 (2)
Diminution du taux de bicarbonate sanguin	7 (9)	4 (7)
Augmentation de la créatininémie	7 (9)	3 (5)
Augmentation de la tension artérielle	8 (10)	2 (3)
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Spasmes musculaires	4 (5)	1 (2)
Douleur dans le cou	4 (5)	1 (2)
Myalgie	6 (8)	2 (3)
Douleur dorsale	13 (16)	6 (10)
Douleur dans les extrémités	15 (19)	5 (8)
Affections du système nerveux		
Sensation de brûlure	5 (6)	0
Hypoesthésie	7 (9)	5 (8)
Vertiges	17 (21)	6 (10)
Paresthésie	25 (31)	11 (18)
Céphalées	31 (39)	17 (28)
Affections psychiatriques		
Dépression	5 (6)	1 (2)
Anxiété	6 (8)	3 (5)
Insomnie	7 (9)	4 (7)
Affections rénales et urinaires		
Protéinurie	4 (5)	2 (3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Respiration sifflante	5 (6)	0
Dyspnée	6 (8)	1 (2)
Congestion des voies aériennes	6 (8)	1 (2)
Douleur laryngo-pharyngée	13 (16)	9 (15)
Congestion nasale	15 (19)	9 (15)
Toux	26 (33)	15 (25)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		
Dermatite de contact	4 (5)	1 (2)
Prurit	6 (8)	3 (5)
Exanthème	8 (10)	5 (8)
Affections vasculaires		
Hypertension	4 (5)	2 (3)

De façon générale, durant la période de traitement à double insu de l'étude comparative avec placebo, 23 des 48 patients (47,9 %) du groupe traité avec FABRAZYME, par rapport à 8 des 29 patients (27,6 %) du groupe sous placebo, ont connu un allongement de l'intervalle QT/QTc (défini comme un intervalle QTc supérieur à 450 ms) dont la lecture a été centralisée, à tout moment de l'étude, y compris avant la prise du traitement. Parmi les patients dont l'intervalle QT/QTc était supérieur à 450 ms, 7 des

23 patients (30 %) du groupe FABRAZYME, par rapport à 1 des 8 patients (13 %) du groupe sous placebo, présentaient une augmentation de l'intervalle QTc supérieure ou égale à 60 ms par rapport à la période avant traitement.

Durant l'étude comparative avec placebo menée à double insu (AGAL-1-002-98), l'étude complémentaire ouverte (AGAL-005-99), l'étude comparative avec placebo menée à double insu (AGAL-008-00) et l'étude ouverte conduite au Japon (AGAL-007-99), les effets indésirables signalés le plus fréquemment ont été les réactions liées à la perfusion, survenues chez 67 % des patients traités par FABRAZYME. Ces réactions comprenaient les frissons, la fièvre (pyrexie, hausse de la température corporelle, hyperthermie), la sensation de changement de température (sensation de froid ou de chaleur), l'hypertension (hausse de la tension artérielle), les nausées, les vomissements, les bouffées vasomotrices, la paresthésie (sensation de brûlure), la fatigue (léthargie, malaise, asthénie), la douleur (dans les extrémités), les céphalées, la douleur thoracique (malaise dans la poitrine) et le prurit (généralisé).

La majorité des réactions liées à la perfusion seraient attribuables à la formation d'anticorps IgG et/ou à l'activation du complément. Dans les études cliniques, 95 des 121 patients adultes (79 %) et 11 des 16 enfants (69 %) (106 sur 137 patients, 77 % de tous les patients) traités avec FABRAZYME ont développé des anticorps IgG contre FABRAZYME, généralement au cours des 3 premiers mois d'exposition. Parmi les 14 patientes exposées à FABRAZYME pendant les études cliniques (2 dans l'étude comparative avec placebo menée à double insu [AGAL-1-002-98] et dans l'étude complémentaire ouverte [AGAL-005-99], 10 dans l'étude comparative avec placebo menée à double insu [AGAL-008-00] et 2 dans l'étude chez l'enfant [AGAL-016-01]), six patientes adultes ont développé des anticorps IgG contre FABRAZYME.

Aucune réaction anaphylactique n'est survenue au cours des essais cliniques.

Des tests de dépistage des IgE ont été menés chez 60 des 165 patients traités avec FABRAZYME pendant les essais cliniques, en raison de la survenue de réactions évocatrices d'une hypersensibilité de type 1. Un résultat positif au test cutané ou au test de dépistage des anticorps IgE spécifiques de FABRAZYME a été obtenu chez 4 % de l'ensemble des patients traités et 12 % des patients testés (voir 14 ESSAIS CLINIQUES, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Immunitaire et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dans l'étude AGAL-1-002-98, qui a été menée comparativement à un placebo et à laquelle ont participé 58 patients âgés de 16 ans et plus, les réactions indésirables ont été sensiblement les mêmes d'un groupe de traitement à l'autre, à l'exception des frissons (52 % contre 14 %), de la fièvre (48 % contre 17 %) et des douleurs osseuses (21 % contre 0 %), qui ont été plus fréquents dans le groupe FABRAZYME. Les douleurs osseuses signalées étaient toutes d'intensité légère ou modérée, sans lien aucun avec le traitement ni avec la perfusion. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté.

Les effets indésirables les plus fréquents observés au cours de l'étude complémentaire ouverte (AGAL-005-99) chez les patients traités par FABRAZYME durant au plus 60 mois restaient liés à la perfusion. Le nombre de patients victimes de ce type de réactions a toutefois diminué au fil du temps. Les

effets indésirables graves considérés comme liés à FABRAZYME étaient aussi liés principalement à la perfusion.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants (de 8 à 16 ans)

Le profil d'innocuité de FABRAZYME a été évalué au cours d'une étude ouverte (AGAL-016-01) chez 16 enfants atteints de la maladie de Fabry et âgés de 8 à 16 ans au moment du traitement initial. Quinze des 16 patients (94 %) ont rencontré un effet indésirable consécutif au traitement, 6,25 % d'entre eux ont présenté des effets indésirables graves, et 6,25 % ont manifesté des effets indésirables menant à l'interruption et/ou à l'abandon du traitement. Les EI les plus fréquents étaient les céphalées (56 %), la douleur abdominale (56 %), la pharyngite (56 %), la fièvre (50 %), les nausées (50 %), les vomissements (44 %), la douleur (38 %), la rhinite (38 %) et la diarrhée (31 %). Six des 16 patients (38 %) ont subi des réactions liées aux perfusions, dont les plus fréquentes étaient les frissons (19 %), les céphalées (19 %), les nausées (19 %), la fièvre (13 %) et la sensation de changement de température (sensation de chaleur et/ou de froid) (13 %). Pour la majorité des réactions liées aux perfusions, la prise en charge a consisté à adapter la vitesse de perfusion et/ou à administrer un traitement médicamenteux. La majorité de ces réactions liées à la perfusion seraient attribuables à la formation d'anticorps IgG et/ou à l'activation du complément. Onze des 16 enfants (69 %) traités par FABRAZYME au cours d'études cliniques ont développé des anticorps IgG contre FABRAZYME. Le profil d'innocuité général du traitement avec FABRAZYME chez l'enfant s'est avéré correspondre aux observations faites chez l'adulte.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Durant les études cliniques avec FABRAZYME (AGAL-1-002-98, AGAL-005-99, AGAL-007-99 et AGAL-008-00), les effets indésirables rapportés et considérés par les investigateurs comme étant liés au médicament et survenus à une fréquence inférieure à 5 % ont été les suivants :

Troubles du sang et du système lymphatique	anémie, éosinophilie, leucopénie, diminution de l'hématocrite, diminution du taux d'hémoglobine
Troubles cardiovasculaires	insuffisance de la valve aortique, arythmie, bradycardie/bradycardie sinusale, bloc de branche droit, arrêt cardiaque, valvulopathie, dilatation auriculaire, dilatation ventriculaire, insuffisance valvulaire, insuffisance de la valve mitrale, sclérose de la valve mitrale, palpitations, insuffisance de la valve pulmonaire, extrasystoles supraventriculaires, extrasystoles ventriculaires, segment PR raccourci à l'électrocardiogramme, segment ST anormal à l'électrocardiogramme, onde T anormale à l'électrocardiogramme, anomalies à l'imagerie cardiaque, diminution du

	débit cardiaque, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la pression systolique dans le ventricule droit
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	œdème auriculaire, gêne dans l'oreille, douleur de l'oreille, acouphènes, vertiges, diplopie
Troubles oculaires	prurit oculaire, augmentation de la production de larmes, cécité de nuit, hyperémie oculaire, vision floue, diminution de l'acuité visuelle, troubles visuels, augmentation de la pression intraoculaire
Troubles gastro-intestinaux	inconfort abdominal, douleur abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, dyspepsie, dysphagie, gingivite, hypoesthésie buccale, inconfort gastrique
Troubles généraux et troubles au point d'administration	douleur au point de perfusion, réaction au point de perfusion, thrombose au point de perfusion, asthénie, douleur axillaire, complication liée au cathéter, inconfort, douleur thoracique, œdème du visage/gonflement du visage, sensation de chaleur et de froid, troubles ambulatoires, hyperthermie, maladie pseudogrippale, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, malaise, œdème, douleur, soif, allergie saisonnière, gastro-entérite, infection gingivale, infection, rhinopharyngite, rhinite, infection dentaire, excoriation, chute, lacérations, nausées après une intervention requise par le protocole, arthralgie, hypocalcémie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	douleur dorsale, douleur de la paroi thoracique, douleur des flancs, douleurs dans l'aîne, raideur articulaire, spasmes musculaires, tension musculaire, douleur des muscles thoraciques, douleur musculosquelettique, raideur musculosquelettique, myalgie, douleur de la mâchoire, douleur de l'épaule, troubles de l'équilibre
Affections du système nerveux	sensation de brûlure, accident vasculaire cérébral (AVC), dyskinésie, hyperesthésie, hypoesthésie, AVC ischémique, léthargie, migraine, céphalées dues à la sinusite, syncope, syncope vasovagale, tremblements, agitation, anxiété, état confusionnel, dépression, hallucinations visuelles, diminution de la pression artérielle

Affections respiratoires	bronchospasme, toux, aggravation de la dyspnée, douleur laryngo-pharyngée, toux productive, œdème pulmonaire, détresse respiratoire, rhinorrhée, bruits respiratoires, tachypnée, sensation de constriction du pharynx, congestion des voies aériennes supérieures, respiration sifflante
Affections rénales	hématurie, protéinurie, insuffisance rénale, atteinte rénale, hyperplasie bénigne de la prostate, dysménorrhée, élévation de l'alanine aminotransférase, albuminurie, augmentation du taux de phosphatases alcalines sanguines, diminution de l'élimination rénale de la créatinine, augmentation de la cystatine C, diminution de la fraction d'éjection, protéinurie
Troubles de l'appareil reproducteur	dysfonction érectile
Troubles cutanés et sous-cutanés	acné, œdème angioneurotique, eczéma, érythème, livedo réticulaire, prurit généralisé, exanthème, exanthème érythémateux, exanthème maculopapuleux, exanthème prurigineux, décoloration cutanée, inconfort cutané, test cutané positif
Troubles vasculaires	bouffées vasomotrices, hypotension, hypotension orthostatique, pâleur, refroidissement des extrémités, accès veineux difficile, vasospasme

8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

En plus des réactions indésirables rapportées dans la rubrique 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, les réactions indésirables suivantes ont été rapportées lors de l'utilisation de FABRAZYME, après sa commercialisation : anaphylaxie (voir ci-dessous), arthralgie, asthénie, érythème, hyperhidrose, réaction au point de perfusion, augmentation de la production de larmes, vascularite leucocytoclasique, lymphadénopathie, glomérulonéphrite membraneuse, hypoesthésie orale, palpitations, sensation de chaleur et de froid, malaise, douleur musculosquelettique, œdème, rhinite, rhinorrhée et diminution de la saturation en oxygène/hypoxie.

Des réactions sévères liées à la perfusion sont survenues chez un petit nombre de patients, certaines ayant été considérées comme potentiellement létales, y compris l'anaphylaxie. Les réactions ont été notamment les suivantes : épisodes d'angioœdème localisé (dont œdème auriculaire, gonflement de l'œil, dysphagie, gonflement des lèvres, œdème, œdème pharyngé, gonflement du visage et gonflement de la langue), urticaire généralisé, bronchospasme et hypotension (voir 7 MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS – Réactions à la perfusion et Anaphylaxie, Réactions allergiques)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Aucune étude de biotransformation *in vitro* n'a été menée. Ne pas administrer FABRAZYME avec de la chloroquine, de l'amiodarone, du benoquin ou de la gentamicine, en raison d'un risque théorique d'inhibition de l'activité intra-cellulaire de l' α -galactosidase.

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 de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

FABRAZYME (agalsidase bêta) se veut un traitement enzymatique substitutif, c'est-à-dire une source exogène d' α -galactosidase A à l'intention des patients atteints de la maladie de Fabry. Cette enzyme humaine recombinante agit en tant que catalyseur de l'hydrolyse des glycosphingolipides, y compris le GL-3, dans les lysosomes de plusieurs types de cellules et de tissus.

FABRAZYME abaisse les concentrations de globotriaosylcéramide (GL-3) dans l'endothélium vasculaire et ralentit l'évolution clinique de la maladie de Fabry dont témoignent les manifestations rénales, cardiaques et vasculaires cérébrales (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

L'instauration d'un traitement enzymatique substitutif se justifie par la restauration d'un niveau

d'activité enzymatique suffisant pour hydrolyser le substrat accumulé dans les tissus de l'organisme; on parvient ainsi à prévenir, à stabiliser ou à inverser le déclin progressif du fonctionnement de ces organes avant que surviennent des dommages irréversibles.

10.2 Pharmacodynamie

Au cours d'une étude contre placebo (AGAL-1-002-98) conduite chez des patients atteints de la maladie de Fabry ayant reçu une administration intraveineuse de 1 mg/kg de FABRAZYME toutes les deux semaines pendant 20 semaines, une réduction du GL-3 a été observée dans l'endothélium capillaire (microvaisseaux) rénal, cardiaque et cutané par une évaluation histologique, et dans le plasma par un dosage ELISA (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique plasmatique de FABRAZYME administré à raison de 0,3, de 1,0 et de 3,0 mg/kg chez des patients adultes atteints de la maladie de Fabry a fait l'objet d'une étude ouverte de détermination de dose (FB9702-01). L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC_{∞}) et la clairance n'ont pas augmenté proportionnellement à la dose, attestant par le fait même le profil pharmacocinétique non linéaire de l'enzyme (Tableau 5). Les propriétés pharmacocinétiques plasmatiques de FABRAZYME ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique à double insu mené en Europe auprès de patients adultes atteints de la maladie de Fabry (AGAL-1-002-98). Les patients ont reçu 11 perfusions de FABRAZYME à raison d'une perfusion tous les 14 jours. Pour obtenir plus de détails, consulter le Tableau 5 ci-dessous.

Populations et états pathologiques particuliers

Les résultats obtenus chez les 15 enfants atteints de la maladie de Fabry (âgés de 8 à 16 ans et pesant de 27,1 à 64,9 kg) ayant reçu 1,0 mg/kg de FABRAZYME tous les 14 jours dans le cadre de l'étude ouverte (AGAL-016-01) montrent que l'exposition à FABRAZYME était environ 5 fois supérieure après la séroconversion IgG (Tableau 5), mais n'avait aucune influence patente sur l'élimination plasmatique du GL-3 ni sur l'élimination cutanée. Chez les enfants, la séroconversion IgG était associée à un allongement de la demi-vie et des concentrations plasmatiques de FABRAZYME, un phénomène rarement observé chez les adultes. La pharmacocinétique de FABRAZYME chez les enfants ne dépendait pas du poids.

Les propriétés pharmacocinétiques de FABRAZYME ont également été évaluées auprès de 13 patients atteints de la maladie de Fabry qui ont pris part à un essai clinique ouvert au Japon (AGAL-007-99). Les résultats de ces évaluations montrent que le profil pharmacocinétique de FABRAZYME est sensiblement le même chez les patients de race blanche et ceux d'origine nipponn

Tableau 5 – Résumé des propriétés pharmacocinétiques de FABRAZYME

Dose	Posologie	Durée moyenne de perfusion (min)		Titre d'anticorps sériques	Numéro de perfusion	N	ASC _(0-∞) µg min/mL	C _{max} µg/mL	Demi-vie min	CL mL/min/kg	V _{ss} * mL/kg
Étude FB9702-01 : Étude ouverte chez des patients adultes atteints de la maladie de Fabry – même cohorte, poids : 56-88 kg											
0,3 mg/kg	tous les 14 jours×5	132		ND	1	3	79 ± 24	0,6 ± 0,2	92 ± 27	4,1 ± 1,2	225 ± 62
		128		ND	5	3	74 ± 30	0,6 ± 0,2	78 ± 67	4,6 ± 2,2	330 ± 231
1,0 mg/kg	tous les 14 jours×5	115		ND	1	3	496 ± 137	5,0 ± 1,1	67 ± 12	2,1 ± 0,7	112 ± 13
		120		ND	5	2	466 ± 382	4,74 ± 4,3	45 ± 3	3,2 ± 2,6	243 ± 236
3,0 mg/kg	tous les 14 jours×5	129		ND	1	2	4168 ± 1401	29,7 ± 14,6	102 ± 4	0,8 ± 0,3	81 ± 45
		300		ND	5	2	4327 ± 2074	19,8 ± 5,8	87 ± 21	0,8 ± 0,4	165 ± 80
Étude AGAL-1-002-98 : Étude comparative contre placebo, à double insu, chez des patients adultes atteints de la maladie de Fabry – même cohorte, poids : 50-81 kg											
1,0 mg/kg	tous les 14 jours×11	280		0-6400	1-3	11	649 ± 226	3,5 ± 1,6	89 ± 20	1,8 ± 0,8	120 ± 80
		280		0-51200	7	11	372 ± 223	2,1 ± 1,14	82 ± 25	4,9 ± 5,6	570 ± 710
		300		0-25600	11	11	784 ± 521	3,5 ± 2,2	119 ± 49	2,3 ± 2,2	280 ± 230
Étude AGAL-016-01 : Étude ouverte chez des enfants atteints de la maladie de Fabry – même cohorte, poids : 28-66 kg											
1,0 mg/kg	tous les 14 jours×24	208		0	1	8-9	344 ± 307	2,2 ± 1,9	86 ± 27	5,8 ± 4,6	1097 ± 912
		111		0-3200	12	15	1007 ± 688	4,9 ± 2,4	130 ± 41	1,6 ± 1,2	292 ± 185
		108		0-6400	24	9-10	1238 ± 547	7,1 ± 4,3	151 ± 59	1,1 ± 0,8	247 ± 145
Les données rapportées correspondent à la moyenne ± l'écart type, sauf lorsqu'une marge est indiquée. * V _{ss} = volume de distribution à l'équilibre N = Nombre de patients ND = Non disponible											

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver FABRAZYME (agalsidase bêta) au réfrigérateur à une température allant de 2 à 8 °C (36 à 46 °F). NE PAS UTILISER FABRAZYME après la date de péremption indiquée sur le flacon.

Utiliser immédiatement la solution de FABRAZYME reconstituée et diluée. Ce produit ne contient aucun agent de conservation. S'il est impossible de l'utiliser immédiatement, la solution reconstituée et diluée peut être conservée pendant au maximum 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).

Tout produit inutilisé ou déchet doit être mis au rebut conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : agalsidase bêta

Nom chimique : α -galactosidase A humaine recombinante (r-h α GAL)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₀₂₉H₃₀₈₀N₅₄₄O₅₈₇S₂₇

Formule développée :

Séquence des acides aminés de l' α -galactosidase A humaine recombinante

1		11		21		31	
LDNGL	ARTPT	MGWLH	WERFM	CNLDC	QEEPD	SCISE	KLFME
41		51		61		71	
MAELMVSEGW		KDAGY	EYLCI	DDCWM	APQRD	SEGRL	QADPQ
81		91		101		111	
RFPHG	IRQLA	NYVHS	KGLKL	GIYAD	VGNKT	CAGFP	GSFGY
121		131		141		151	
YDIDA	QTFAD	WGVDL	LKFDG	CYCDS	LENLA	DGYKH	MSLAL
161		171		181		191	
<u>N</u> RTRGR	SIVYS	CEWPL	YMWPF	QKPNY	TEIRQ	YCNHW	RNFAD
201		211		221		231	
IDDSW	KSIKS	ILDWT	SFNQE	RIVDV	AGPGG	WNDPD	MLVIG
241		251		261		271	
NFGLS	WNQQV	TQMAL	WAIMA	APLFM	SNDLR	HIS PQ	AKALL
281		291		301		311	
QDKDV	IAINQ	DPLGK	QGYQL	RQGDN	FEVWE	RPLSG	LAWAV
321		331		341		351	
AMINR	QEIGG	PRSYT	IAVAS	LGKGV	ACNPA	CFITQ	LLPVK
361		371		381		391	
RKLG F	YEWTS	RLRSH	INPTG	TVLLQ	LENTM	QMSLK	DLL

Propriétés physicochimiques :

L' α -galactosidase A humaine recombinante est un homodimère sans liaison covalente, de masse moléculaire d'environ 100 kD, comportant 2 sous-unités de quelque 51 kD chacune. L'ADN complémentaire (ADNc) pleine longueur de chaque sous-unité code pour un polypeptide de 429 acides aminés, alors que la sous-unité mature est un polypeptide de 398 acides aminés. Chaque monomère

compte 3 sites de N-glycosylation sur les asparagines 108, 161 et 184. La masse théorique du peptide s'élève à 45 349 daltons (excluant la masse des chaînes d'hydrate de carbone).

Solubilité : soluble dans l'eau

Caractéristiques du produit

Inactivation virale

L'innocuité virale de FABRAZYME 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 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
FB9702-01 Essai de phase I/II	Essai ouvert de détermination de dose sans répartition aléatoire	FABRAZYME (α -galactosidase A humaine recombinante) à raison de 0,3, de 1,0 ou de 3,0 mg/kg toutes les 2 semaines ou encore de 1,0 ou de 3,0 mg/kg tous les 2 jours	Patients adultes atteints de la maladie de Fabry (n = 15)	34,4 ans (18-45)	15 H 0 F

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
AGAL-1-002-98 Essai de phase III	Essai comparatif avec placebo et groupes parallèles mené à double insu après répartition aléatoire	FABRAZYME à raison de 1,0 mg/kg par voie i.v. toutes les 2 semaines OU placebo à raison de 1,0 mg/kg par voie i.v. toutes les 2 semaines 20 semaines	Patients adolescents (≥ 16 ans) et adultes atteints de la maladie de Fabry (n = 58) Groupe FABRAZYME : n = 29 Groupe placebo : n = 29	30,2 ans (16-48)	56 H 2 F
AGAL-005-99 Essai complémentaire de phase III	Essai complémentaire ouvert (qui faisait suite à l'essai AGAL-1-002-98)	FABRAZYME à raison de 1,0 mg/kg par voie i.v. toutes les 2 semaines 54 mois	Patients adolescents (≥ 17 ans) et adultes atteints de la maladie de Fabry (n = 58)	Groupe traité par FABRAZYME seul : 33,0 ans (17-49) Groupe soumis au placebo puis à FABRAZYME : 29,3 ans (18-62)	56 H 2 F
AGAL-007-99 Essai de transition de phase II mené au Japon	Essai ouvert	FABRAZYME (r-hαGAL) à raison de 1 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 20 semaines	Patients adolescents (≥ 16 ans) et adultes japonais atteints de la maladie de Fabry (n = 13)	26,0 ans (16-34)	13 H 0 F
AGAL-008-00 Essai à double insu	Essai comparatif avec placebo mené à double insu après répartition aléatoire, portant sur l'innocuité et l'efficacité	FABRAZYME à raison de 1 mg/kg par voie i.v. toutes les 2 semaines OU placebo à raison de 1 mg/kg par voie i.v. toutes les 2 semaines 35 mois	Patients adultes atteints de la maladie de Fabry (n = 82) Groupe FABRAZYME : n = 51 Groupe placebo : n = 31	45,9 ans (20-72)	72 H 10 F

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
AGAL-016-01	Essai multicentrique ouvert	FABRAZYME (α -galactosidase A humaine recombinante) à raison de 1 mg/kg toutes les 2 semaines pendant au plus 48 semaines	Enfants (8 à 16 ans) atteints de la maladie de Fabry (n = 16)	12,1 ans (8-16)	14 H 2 F
AGAL-019-01	Essai multicentrique ouvert, portant sur l'innocuité (étude de réintroduction)	FABRAZYME à raison de 0,5 à 1 mg/kg par voie i.v. toutes les 2 semaines 52 semaines	Patients adultes atteints de la maladie de Fabry (n = 6)	44 ans (27-67)	6 H
i.v. : intraveineuse; n : nombre de sujets					

14.2 Résultats de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de FABRAZYME (agalsidase bêta) ont été évaluées dans le cadre de 7 études cliniques ayant réuni au total 184 hommes et femmes.

FB9702-01 : étude de détermination de la dose

L'innocuité et l'efficacité de FABRAZYME ont fait l'objet d'une étude ouverte de détermination de la dose (FB9702-01) auprès de 15 patients évalués en fonction de 5 schémas posologiques, à savoir 0,3, 1,0 ou 3,0 mg/kg à intervalles de 2 semaines, ou encore 1,0 ou 3,0 mg/kg à intervalles de 2 jours.

L'administration de FABRAZYME a entraîné une réduction rapide et marquée des concentrations plasmatiques et tissulaires de GL-3 sur les plans biochimique et histologique, d'après les résultats obtenus par microscopie classique et électronique aux doses de 0,3, de 1,0 et de 3,0 mg/kg. Les patients ont fait état d'une diminution de la douleur, d'une augmentation de la capacité de transpirer et d'une meilleure qualité de vie. La dose de 1,0 mg/kg administrée à intervalles de 2 semaines s'est révélée la plus sûre et la plus efficace au terme de cette étude de détermination de la dose.

AGAL-1-002-98 : étude de phase III menée chez des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de la maladie de Fabry

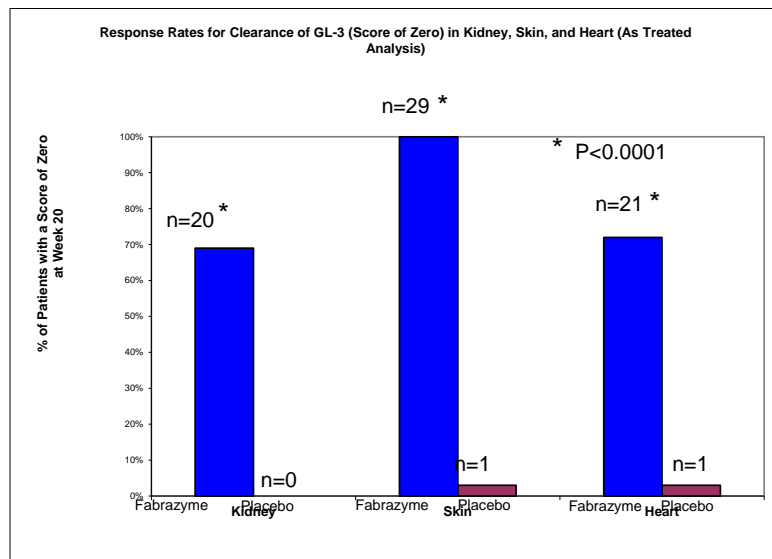
L'innocuité et l'efficacité de FABRAZYME ont aussi été évaluées dans le cadre d'une étude multinationale, multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire (AGAL-1-002-98), menée auprès de 58 patients atteints de la maladie de Fabry (56 hommes et

2 femmes), âgés de 16 à 61 ans, soumis pour la première fois à un traitement enzymatique substitutif. Ces patients ont reçu FABRAZYME à raison de 1,0 mg/kg ou un placebo, toutes les 2 semaines pendant 5 mois (20 semaines), pour un total de 11 perfusions.

Le paramètre d'efficacité principal, soit l'élimination du GL-3 de l'endothélium vasculaire rénal, a été évalué au moyen de la microscopie classique et noté selon une échelle d'intensité des inclusions allant de 0 (normal à quasi-normal) à 3 (inclusions sévères). Les évaluations ont été réalisées à l'insu par un comité d'experts formé de 3 pathologistes, qui ont examiné en moyenne quelque 195 capillaires par prélèvement biopsique. Pour satisfaire au paramètre d'évaluation principal (score de 0), il fallait que plus de 50 % des capillaires interstitiels rénaux de chaque prélèvement obtiennent un score de 0, que moins de 5 % aient un score de 1, de 2 ou de 3, et que le reste ne montre aucun signe ou seulement des traces (un seul granule infime) de dépôt de GL-3.

Vingt (20) des 29 patients (69 %) ayant reçu FABRAZYME ont satisfait au paramètre principal d'efficacité rénale défini de façon prospective (score de 0) ($p < 0,0001$). En comparaison, aucun des sujets ayant reçu le placebo n'a satisfait à ce paramètre d'efficacité. Des résultats similaires ont été obtenus pour l'endothélium capillaire du cœur et de la peau (Figure 1).

Figure 1 : Taux de réponse d'après l'élimination du GL-3 dans le rein, la peau et le cœur



Response rates for Clearance of GL-3 (Score of Zero) in Kidney, Skin, and Heart (as Treated Analysis) n=29	Taux de réponse d'après l'élimination du GL-3 (score de 0) dans le rein, la peau et le cœur (analyse sous traitement) n = 29
% of Patients with a score of Zero at Week 20	% des patients ayant obtenu un score de 0 après 20 semaines
n=20	n = 20

n=0 n=1 p<0.0001	n = 0 n = 1 p < 0,0001
Kidney Skin Heart	Rein Peau Cœur

AGAL-005-99 : essai complémentaire de phase III de l'étude AGAL-1-002-98

L'innocuité et l'efficacité de FABRAZYME ont été examinées plus à fond dans le cadre d'un essai complémentaire, ouvert et multicentrique de l'étude contrôlée par placebo (AGAL-005-99), au cours duquel FABRAZYME a été administré aux 58 patients initiaux, à raison de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 54 mois supplémentaires.

Après 6 mois de traitement, le GL-3 avait été éliminé de l'endothélium vasculaire du rein (score de 0) chez l'ensemble des patients qui avaient antérieurement reçu un placebo (n = 29) ($p < 0,001$). Six mois après le début de l'étude complémentaire ouverte, 96, 80 et 96 % des patients soumis à une biopsie avaient atteint ou maintenu un score de 0, comme en témoignait l'absence de GL-3 dans l'endothélium vasculaire du rein, du cœur et de la peau, respectivement. Par ailleurs, une analyse histologique rétrospective portant sur d'autres types de cellules rénales (> 3 000 évaluations individuelles) a confirmé l'élimination du GL-3 dans les cellules mésangiales, l'endothélium capillaire glomérulaire, les cellules interstitielles et l'endothélium non capillaire, ainsi qu'une réduction des concentrations de GL-3 dans les types de cellules présentant la charge de substrat la plus importante (cellules des muscles lisses vasculaires, épithélium tubulaire et podocytes). Quarante-quatre (44) des 58 patients (75,9 %) sont parvenus au terme des 54 mois de l'étude complémentaire ouverte (AGAL-005-99). Le suivi de 36 de ces 44 patients comprenait une biopsie de la peau, qui a révélé une élimination durable du GL-3 dans l'endothélium capillaire de la peau chez 31 d'entre eux. Des biopsies cardiaques et rénales pratiquées au cours du suivi chez seulement 8 des 44 patients ont révélé une élimination durable du GL-3 dans l'endothélium capillaire du rein chez les 8 patients et du cœur chez 6 patients. Les concentrations plasmatiques de GL-3 étaient redescendues à des valeurs normales ($\leq 7,03 \mu\text{g/mL}$) et sont restées normales après au plus 60 mois de traitement.

Des améliorations ont également été constatées à l'égard d'autres paramètres d'efficacité. Ainsi, un soulagement de la douleur étayé par le questionnaire abrégé de McGill a été observé au cours des 5 premiers mois de l'étude comparative avec placebo et menée à double insu (AGAL-1-002-98), tant dans le groupe placebo que dans le groupe FABRAZYME. Ce soulagement a persisté tout au long du traitement d'au plus 60 mois dans l'étude complémentaire ouverte (AGAL-005-99). Des améliorations ont également été signalées sur le plan de la qualité de vie (questionnaire SF-36). La fonction rénale, mesurée d'après la filtration glomérulaire et les concentrations de créatinine sérique, est demeurée stable et normale chez la majorité des patients jusqu'à concurrence de 60 mois. Cela dit, l'effet du traitement par FABRAZYME sur la fonction rénale a été limité chez certains patients atteints de néphropathie au stade avancé. Les concentrations plasmatiques moyennes de GL-3 sont revenues à la normale en moins de 3 mois par suite de l'instauration du traitement et y sont demeurées pendant au plus 60 mois.

AGAL-007-99 : étude de transition chez des patients japonais

L'innocuité et l'efficacité de FABRAZYME ont par ailleurs fait l'objet d'une étude ouverte (AGAL-007-99) auprès de 13 Japonais, à qui on a administré FABRAZYME à raison de 1 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 20 semaines. Les résultats de cette étude ouverte s'apparentent à ceux de l'étude à double insu contrôlée par placebo (AGAL-1-002-98).

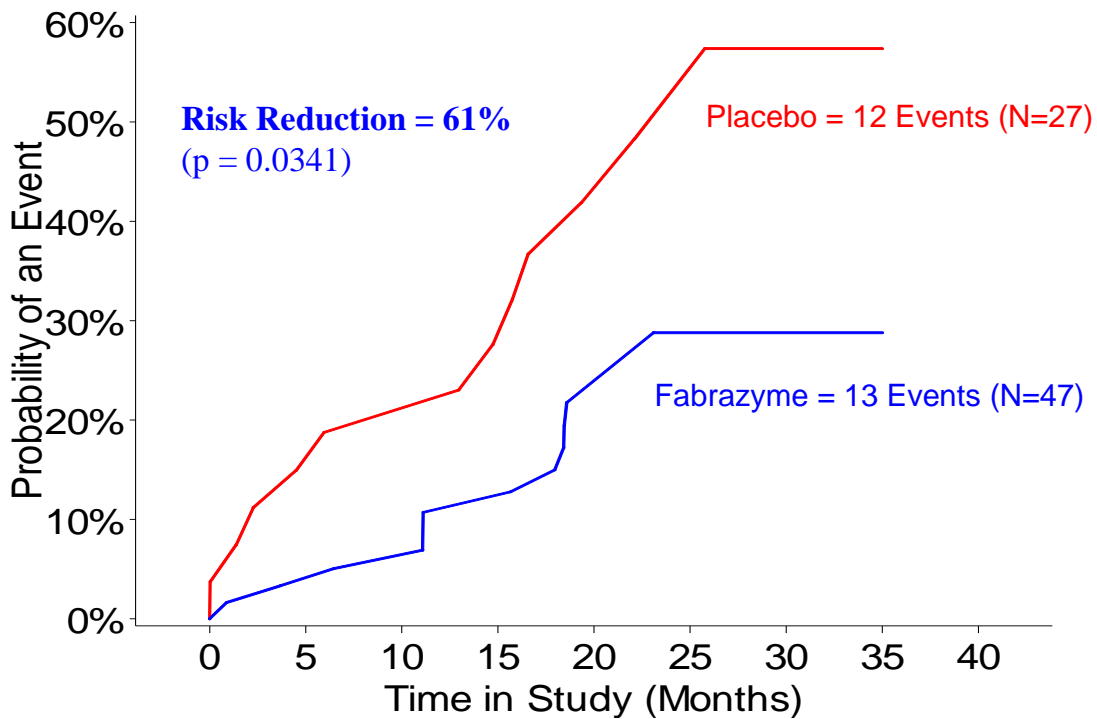
AGAL-008-00 : étude à double insu chez des adultes atteints de la maladie de Fabry

L'innocuité et l'efficacité clinique de FABRAZYME ont également été évaluées dans le cadre de l'étude comparative avec placebo (AGAL-008-00) menée à double insu après répartition aléatoire (dans une proportion de 2 pour 1) chez 82 patients atteints de la maladie de Fabry (72 hommes et 10 femmes). Ces patients ont reçu 1,0 mg/kg de FABRAZYME ou un placebo toutes les 2 semaines pendant tout au plus 35 mois. Le paramètre d'efficacité principal était le temps écoulé avant une évolution cliniquement significative des manifestations rénales, cardiaques et vasculaires cérébrales combinées et/ou la mort, et a été évalué d'après un test logarithmique par rangs comparant les groupes FABRAZYME et placebo. Parmi les 82 patients admis à l'étude, 13 (42 %) dans le groupe placebo et 14 (27 %) dans le groupe FABRAZYME ont satisfait au paramètre clinique prédéfini (évolution des symptômes cliniques).

Une tendance en faveur de FABRAZYME a été observée au sein de la population en intention de traiter, comme en faisait foi la réduction de 43 % (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,57, intervalle de confiance [IC] = 0,27 – 1,22; $p = 0,1449$) du paramètre d'évaluation principal (évolution des manifestations rénales, cardiaques ou vasculaires cérébrales de la maladie, ou encore mort). Cette tendance favorable et constante a été notée pour l'ensemble des composantes rénales, cardiaques et vasculaires cérébrales du paramètre d'évaluation principal. Une réduction de 46 % du risque a par ailleurs été constatée au sein de la population traitée selon le protocole (RRI = 0,54; IC à 95 % = 0,25 – 1,19, $p = 0,1229$).

Pour corriger le déséquilibre enregistré au départ au chapitre de la protéinurie entre les groupes FABRAZYME et placebo, une analyse fondée sur le modèle de régression des hasards proportionnels de Cox utilisant le groupe de traitement et la protéinurie initiale comme covariables a été effectuée. Cette analyse a révélé une réduction de 53 % du risque au sein de la population en intention de traiter (risque relatif [RR] = 0,47; IC à 95 % = 0,21 – 1,03, $p = 0,0577$). Pour ce qui est de la population traitée selon le protocole ($n = 74$), l'administration de FABRAZYME s'est traduite par une réduction de 61 % du risque (RR = 0,39; IC à 95 % = 0,16 – 0,93, $p = 0,0341$) (consulter la Figure 2).

Figure 2 : Probabilité calculée de survenue du paramètre principal corrigée en fonction de la protéinurie : population traitée selon le protocole



Probability of an Event	Probabilité d'une manifestation
Time in Study (Months)	Durée de l'étude (en mois)
Risk Reduction = 61% ($p = 0.0341$)	Réduction du risque = 61 % ($p = 0,0341$)
Placebo = 12 Events (N=27)	Placebo = 12 manifestations (N = 27)
FABRAZYME = 13 Events (N=47)	FABRAZYME = 13 manifestations (N = 47)

Dans le premier quartile (25 %), le temps écoulé avant la première manifestation clinique (évolution cliniquement significative du paramètre composé des manifestations rénales, cardiaques ou vasculaires cérébrales de la maladie et/ou la mort) s'est établi à 18,59 mois dans le groupe FABRAZYME et à 14,74 mois dans le groupe placebo.

Si les bienfaits du traitement ont été attestés chez des patients atteints à des degrés divers, ils ont été les plus marqués chez les patients dont les troubles rénaux étaient moins importants au départ.

La protéinurie est un facteur de risque indépendant d'évolution de la maladie de Fabry sur les plans rénal, cardiovasculaire et vasculaire cérébral.

AGAL-016-01 : enfants atteints de la maladie de Fabry (âgés de 8 à 16 ans)

L'innocuité et l'efficacité de FABRAZYME ont été évaluées au cours d'une étude ouverte, multicentrique, internationale et non comparative (AGAL-016-01), portant sur l'innocuité et les caractéristiques

pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'administration de 1 mg/kg de FABRAZYME toutes les 2 semaines pendant au plus 48 semaines, chez 16 enfants (14 garçons et 2 filles) âgés de 8 à 16 ans lors du traitement initial. Avant le traitement, les 14 garçons présentaient une élévation des taux plasmatiques de GL-3 (c'est-à-dire des taux supérieurs à 7,03 µg/mL), tandis que ces taux étaient normaux chez les 2 patientes. Avant le traitement, les biopsies cutanées de 12 des 14 patients, mais d'aucune patiente, présentaient des inclusions de GL-3 dans l'endothélium capillaire.

Après 24 et 48 semaines sous traitement, les concentrations plasmatiques de GL-3 étaient redevenues normales chez les 14 garçons. Après 24 semaines sous traitement, les 12 garçons qui présentaient des inclusions de GL-3 dans l'endothélium capillaire avant le traitement ont obtenu un score d'inclusion de 0. Les taux de GL-3 plasmatique des 2 patientes sont restés normaux jusqu'à la 48^e semaine de l'étude. Le profil d'innocuité général du traitement avec FABRAZYME chez l'enfant s'est avéré correspondre aux observations faites chez l'adulte.

AGAL-019-01 : étude de réintroduction

L'innocuité de FABRAZYME a été évaluée lors d'une étude ouverte de réintroduction (AGAL-019-01) chez des patients ayant obtenu un résultat positif au test cutané de FABRAZYME ou au test de dépistage des anticorps IgE spécifiques de FABRAZYME. Dans cette étude, 6 patients adultes de sexe masculin ayant rencontré des réactions liées aux perfusions multiples ou récurrentes pendant les précédents essais cliniques avec FABRAZYME, ont bénéficié d'une réintroduction de FABRAZYME par l'administration de perfusions par paliers, pendant au plus 52 semaines de traitement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Immunitaire). Les deux administrations initiales de réintroduction de FABRAZYME étaient dosées à 0,5 mg/kg par semaine pour une vitesse de 0,01 mg/min pendant les 30 premières minutes (1/25^e de la vitesse de perfusion maximale recommandée). La vitesse de perfusion a ensuite été doublée toutes les 30 minutes, suivant la tolérance du patient, pendant toute la durée de la perfusion, jusqu'à atteindre une vitesse maximale de 0,25 mg/min. Si la perfusion était bien tolérée par le patient, la dose était augmentée à 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines (dose habituellement recommandée), et la vitesse de perfusion était augmentée par lent titrage à la hausse (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Quatre des six patients traités lors de cette étude ouverte de réintroduction (AGAL-019-01) ont reçu le traitement à l'étude pendant au moins 26 semaines, et deux patients ont cessé prématurément de prendre le traitement, en raison de réactions récurrentes aux perfusions (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Immunitaire). À la suite d'un retrait volontaire de l'étude, l'un de ces patients a été mis sous traitement avec la préparation FABRAZYME commercialisée.

Aucun patient atteint d'insuffisance cardiaque congestive ou de cardiopathie ischémique sévères nécessitant l'administration de bêta-bloquants n'a participé à l'essai.

Expérience acquise auprès des femmes atteintes de la maladie de Fabry

Douze femmes au total ont pris part aux études cliniques, dont 10 ont reçu FABRAZYME (2 durant l'étude à double insu contrôlée par placebo [AGAL-1-002-98] et l'étude complémentaire ouverte

[AGAL-005-99], et 8 durant l'étude à double insu contrôlée par placebo [AGAL-008-00]). Deux fillettes de 11 ans atteintes de la maladie de Fabry ont également été évaluées lors d'une étude ouverte chez l'enfant (AGAL-016-01) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Enfants). Au cours de l'étude comparative avec placebo menée à double insu après répartition aléatoire (AGAL-008-00), les hommes et les femmes semblaient présenter un risque similaire de manifestations en vertu du paramètre principal, si on se fie à leur protéinurie initiale. Malgré des données limitées quant à l'innocuité et à l'efficacité de FABRAZYME chez les patientes de ces études cliniques, rien n'indique que la réponse clinique à FABRAZYME diffère entre les hommes et les femmes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions à la perfusion et 8 EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables observés dans les études cliniques).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études sur la toxicité d'une dose unique

Une étude a été menée pour évaluer les effets sur la fonction cardiaque de l'agalsidase bêta administrée sous forme de bolus intraveineux unique chez des beagles. Les doses étudiées s'établissaient à 0, 3, 9 et 27 mg/kg. Les doses de 3 et de 9 mg/kg n'ont eu aucun effet sur la fonction cardiaque de ces chiens. Cinq chiens sur 6 ayant reçu l'agalsidase bêta à la dose de 27 mg/kg ont toutefois souffert d'hypotension passagère. La fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la pression veineuse centrale n'ont pas été touchées de façon significative.

Étude sur la toxicité de doses répétées

Une étude sur la toxicité de doses répétées d'une durée de 27 semaines a été menée chez le rat. Durant cette étude, les animaux ont reçu l'agalsidase bêta à des doses de 0 (groupe témoin recevant l'excipient), de 3, de 10 et de 30 mg/kg une fois par semaine sous forme de bolus intraveineux, au cours d'une période allant jusqu'à 27 semaines. Une hypoactivité sévère accompagnée d'une cyanose, d'une respiration laborieuse et d'une enflure des extrémités, correspondant à une réponse anaphylactique, a été observée après la troisième dose chez certains animaux ayant reçu 3 et 10 mg/kg d'agalsidase bêta. Aucun autre effet indésirable lié à la substance à l'étude n'a été observé.

Une étude sur la toxicité de doses répétées d'une durée de 25 semaines a été menée chez le singe cynomolgus. Durant cette étude, les animaux ont reçu l'agalsidase bêta à des doses de 0 (groupe témoin recevant l'excipient), de 3, de 12 et de 48 mg/kg une fois toutes les 2 semaines sous forme de bolus intraveineux, au cours d'une période allant jusqu'à 25 semaines. Un prurit lié à la substance à l'étude

touchant le visage, les oreilles, les lèvres, la face interne des bras et/ou les mains, correspondant à une réponse d'hypersensibilité, a été observé chez certains animaux ayant reçu 12 et 48 mg/kg d'agalsidase bêta. Aucun autre effet indésirable lié à la substance à l'étude n'a été observé.

Cancérogénicité : Aucune étude sur la cancérogénicité de l'agalsidase bêta n'a été réalisée.

Génotoxicité : Aucune étude sur la génotoxicité de l'agalsidase bêta n'a été réalisée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce a été menée chez des rats traités aux doses de 0 (groupe témoin recevant l'excipient), de 1, de 3 ou de 10 mg/kg/jour d'agalsidase bêta administré par injection intraveineuse durant 28 jours chez les mâles et 15 jours chez les femelles avant la cohabitation et tout au long de la période d'accouplement et de la phase d'implantation. On n'a pas relevé d'effet indésirable lié à la substance sur l'accouplement et la fertilité, ni sur le développement embryonnaire précoce. Par conséquent, la DSENO pour la fertilité et le développement embryonnaire précoce était de 10 mg/kg/jour.

Au cours d'une étude sur le développement embryofœtal menée chez le rat, des rates gravides ont reçu l'agalsidase bêta aux doses de 0 (groupe témoin recevant l'excipient), de 3, de 10 et de 30 mg/kg/jour sous forme de perfusion intraveineuse, du 7^e au 17^e jour de la gestation. Chez les mères, une nécrose hépatocellulaire associée à des infiltrats de cellules inflammatoires mixtes a été observée aux doses de 10 et de 30 mg/kg/jour. Aucun effet toxique sur le développement lié à la substance à l'étude n'a été observé chez les fœtus. Par conséquent, la DSENO pour la mère était de 3 mg/kg/jour, et la DSENO pour le développement était de 30 mg/kg/jour.

Toxicité juvénile : Aucune étude sur la toxicité de l'agalsidase bêta chez les jeunes animaux n'a été réalisée.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

FABRAZYME®

Agalsidase bêta

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **FABRAZYME** 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 **FABRAZYME**.

Mises en garde et précautions importantes

- Comme c'est le cas avec tout médicament de ce type, des réactions allergiques sévères, y compris potentiellement mortelles, ont été observées chez des patients recevant FABRAZYME.

Pour quoi FABRAZYME est-il utilisé?

- FABRAZYME sert à traiter les patients chez qui un diagnostic de maladie de Fabry a été confirmé. L'innocuité et l'efficacité de FABRAZYME n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 8 ans.

Comment FABRAZYME agit-il?

La maladie de Fabry est un trouble génétique qui se caractérise par une activité réduite ou nulle de l' α -galactosidase (une enzyme qui dégrade les lipides complexes [gras]). Si vous souffrez de la maladie de Fabry, le composé gras appelé *globotriaosylcéramide*, ou GL-3, n'est pas éliminé des cellules de votre organisme et s'accumule dans les parois des vaisseaux sanguins de vos organes. FABRAZYME est une forme d' α -galactosidase humaine produite au moyen de la technologie de l'ADN recombinant. FABRAZYME peut contribuer à traiter certains des symptômes de la maladie de Fabry en se substituant à l'enzyme déficiente.

Quels sont les ingrédients dans FABRAZYME?

Ingrédient médicamenteux : agalsidase bêta

Ingrédients non médicamenteux : mannitol, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté

FABRAZYME est disponible sous les formes posologiques suivantes :

FABRAZYME est offert sous forme de poudre sèche stérile pour perfusion intraveineuse.

FABRAZYME est offert dans un flacon de 20 mL contenant 35 mg (bouchon mauve) ou 5 mg (bouchon

gris) d'agalsidase.

Ne prenez pas FABRAZYME si :

- une réaction allergique à l'agalsidase bêta ou à l'un des ingrédients entrant dans la composition du médicament a déjà mis votre vie en jeu.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FABRAZYME, 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 :

- Si vous avez une réaction allergique grave ou menaçant votre vie après avoir reçu FABRAZYME. Les symptômes associés à une telle réaction pourraient être, entre autres :
 - Enflure du visage, de la bouche et de la gorge, ou difficulté à avaler
 - Respiration sifflante ou essoufflement
 - Hypotension artérielle (basse pression)
 - Urticaire
 - Éruption cutanée
 - Bouffées vasomotrices
 - Gêne thoracique
 - Démangeaisons
 - Congestion nasale

Si vous éprouvez ces symptômes, votre professionnel de la santé pourrait arrêter ou interrompre la perfusion pour traiter les symptômes ou attendre que ceux-ci disparaissent. Votre professionnel de la santé pourrait aussi vous administrer d'autres médicaments pour traiter les symptômes. Dans les cas sévères, une réanimation cardio-respiratoire (RCR), une oxygénation, des solutions intraveineuses, un traitement par adrénaline ou par médicaments bêta-adrénergiques pour faciliter la respiration et une hospitalisation pourraient être nécessaires. En raison du risque de réactions allergiques sévères, des mesures de soutien médical adéquates doivent pouvoir être rapidement mises en place lorsqu'on administre FABRAZYME.

- Si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

On s'attend que la plupart des patients suivant un traitement enzymatique substitutif développent des anticorps contre le médicament utilisé. Si vous développez des anticorps contre l'agalsidase bêta, vous risquez davantage d'éprouver des effets secondaires de nature allergique (voir **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FABRAZYME?**)

Si vous éprouvez un effet secondaire de nature allergique après l'administration de FABRAZYME, communiquez immédiatement avec votre médecin. Celui-ci pourra tenter d'atténuer certains des effets secondaires en diminuant la vitesse de perfusion et/ou en vous administrant d'autres médicaments (antihistaminiques, ibuprofène, paracétamol et/ou corticostéroïdes) pour aider à diminuer certains de

ces symptômes. Si aucun autre incident ne survient lors des perfusions subséquentes, on pourra envisager d'augmenter graduellement la vitesse de perfusion et de réduire la médication qui vous est administrée au préalable.

En cas de réaction allergique sévère ou menaçant votre vie, votre médecin pourrait interrompre sur-le-champ l'administration de FABRAZYME et instaurer un traitement approprié.

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 de médecine douce.

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

- Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions. Si vous prenez d'autres médicaments, veuillez en informer votre médecin, étant donné le risque que ceux-ci entravent le captage de l'agalsidase bêta. FABRAZYME ne doit pas être administré avec certains médicaments, y compris la chloroquine, l'amiodarone, le benoquin ou la gentamicine, en raison d'un risque théorique d'interaction avec l'activité du FABRAZYME.

Comment prendre FABRAZYME :

FABRAZYME vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

Dose habituelle :

La posologie recommandée de FABRAZYME s'établit à 1,0 mg/kg de poids corporel, en perfusion intraveineuse, toutes les 2 semaines.

Surdosage :

Aucun cas de surdosage de FABRAZYME n'a été rapporté. Lors des essais cliniques, les patients ont reçu des doses allant jusqu'à 3,0 mg/kg de poids corporel.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FABRAZYME, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez une perfusion de FABRAZYME, veuillez communiquer avec votre médecin. On ne doit pas doubler la dose subséquente pour compenser une dose oubliée ou partiellement administrée.

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

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de FABRAZYME, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

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

Comme tous les médicaments, FABRAZYME peut avoir des effets secondaires. Les patients atteints de la maladie de Fabry à un stade avancé peuvent souffrir de problèmes cardiaques, susceptibles de leur faire courir un risque plus élevé de complications graves en raison de réactions à la perfusion. Ces patients doivent être surveillés étroitement pendant les perfusions de FABRAZYME.

Environ la moitié des patients traités par la dose de 1 mg/kg ressentait au début des effets secondaires liés au médicament le jour de la perfusion. Les effets secondaires les plus fréquents de FABRAZYME comprennent : frissons, sensation de changement de température, écoulement nasal ou allergies saisonnières, fièvre, maux de tête, tremblements, nausées, douleur dans les extrémités, enflure des extrémités, vomissements, hypertension artérielle (haute pression), douleur musculaire et essoufflement.

Après au plus 2 années de traitement, moins de 37 % des patients avaient des réactions associées à la perfusion, lesquelles se limitaient, la plupart du temps, à de la fièvre et des frissons. Les autres symptômes incluaient des réactions pseudo-allergiques s'accompagnant des manifestations suivantes, qui étaient d'intensité légère ou modérée : essoufflement, sensation de serrement de la gorge, oppression thoracique, difficultés à respirer, rougeurs du visage, démangeaisons, urticaire, écoulement nasal ou allergies saisonnières, respiration rapide et/ou sifflante, enflure du visage, des lèvres et de la gorge, symptômes cardiaques ou vasculaires (y compris hypertension artérielle [haute pression], hypotension artérielle [basse pression], accélération du rythme cardiaque et palpitations), symptômes touchant l'estomac et les intestins (incluant douleur abdominale, nausées et vomissements), douleur liée à la perfusion (incluant douleur dans les extrémités et les muscles) et maux de tête.

Depuis la commercialisation de FABRAZYME, les effets secondaires suivants ont notamment été observés : douleur articulaire, faiblesse, rougeurs cutanées, sudation excessive, augmentation de la production de larmes, diminution de sensation dans la bouche, palpitations, sensations de chaleur ou de froid, fatigue (manque d'énergie), douleur musculosquelettique (muscles et os), gonflement, écoulement nasal et diminution de l'oxygénation. Étant donné que FABRAZYME est administré dans une veine (par voie intraveineuse), certains patients ont présenté des réactions au point d'administration de FABRAZYME. Un cas de réaction cutanée causée par l'inflammation des petits vaisseaux sanguins de la peau a été rapporté.

Un traitement préalable à l'aide d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et/ou de corticostéroïdes peut contribuer à remédier aux réactions associées à la perfusion. Une réduction de la vitesse de perfusion doit aussi être envisagée.

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	
TRÈS COURANT			
frissons, sensation de changement de température, écoulement nasal ou allergies saisonnières, fièvre, maux de tête, tremblements, nausées, douleur dans les extrémités, enflure des extrémités, vomissements, hypertension artérielle (haute pression), douleur musculaire et essoufflement		√	
COURANT			
douleur articulaire, faiblesse, rougeurs cutanées, sudation excessive, augmentation de la production de larmes, diminution de sensation dans la bouche, palpitations, fatigue (manque d'énergie), douleur musculosquelettique (muscles et os)		√	
RARE			
enflure rapide et localisée, souvent dans la bouche et la gorge, urticaire, difficulté à respirer et hypotension artérielle (basse			√

pression)			
-----------	--	--	--

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 courrier, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

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

Garder au réfrigérateur (de 2 à 8 °C). Ne pas utiliser le produit passé la date d'expiration indiquée sur le flacon.

Comme FABRAZYME ne contient aucun agent de conservation, la solution reconstituée doit être utilisée sans tarder.

Pour en savoir davantage au sujet de FABRAZYME :

- 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 registre de la maladie de Fabry vise à mieux faire comprendre la variabilité et l'évolution de la maladie de Fabry, et à faciliter le suivi et l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de FABRAZYME. Vous êtes donc invité à l'enrichir. Pour obtenir des renseignements à ce sujet, visitez le site

www.lsdregistry.net (en anglais) ou composez le 1 800 745-4447. Si vous êtes intéressé à y participer, communiquez avec votre médecin, car lui seul peut vous y inscrire.

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

L'information présentée dans ce document est exacte en date de la dernière révision indiquée ci-dessous, mais une information à jour pourrait être obtenue auprès du fabricant.

Dernière révision : 8 avril 2024

FABRAZYME[®] est une marque déposée de Genzyme Corporation.
