

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

Pr **MYOZYME**[®]

Alglucosidase alpha pour injection

(alpha glucosidase acide recombinante humaine)

Poudre lyophilisée, flacon de 50 mg, perfusion intraveineuse

Code ATC : A16AB07

Traitement enzymatique substitutif

Produite au moyen de la technologie de recombinaison de l'ADN sur une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois

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

Date d'approbation initiale :
2006, 12, 06

Date de révision :
17 mai 2024

sanofi-aventis version 2.0 datée du 17 mai 2024

N° de contrôle : 281909

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

| | |
|---|---------|
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 FEMMES ENCEINTES | 2022-11 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 ALLAITEMENT | 2022-11 |

TABLE DES MATIÈRES

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

| | |
|--|-----------|
| RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE | 2 |
| 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..... | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION | 4 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 4 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique..... | 5 |
| 4.3 Reconstitution | 5 |
| 4.4 Administration..... | 6 |
| 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..... | 13 |
| 7.1.1 Femmes enceintes..... | 14 |
| 7.1.2 Allaitement..... | 14 |
| 7.1.3 Enfants..... | 14 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 14 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 15 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 15 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques | 15 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 8.5 | Effets indésirables observées après la mise en marché..... | 28 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 29 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 29 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement | 29 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 29 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 29 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale..... | 29 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire | 29 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 29 |
| 10.1 | Mode d'action | 29 |
| 10.2 | Pharmacodynamique..... | 29 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 30 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 31 |
| | PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES | 32 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 32 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 34 |
| 14.1 | Essais cliniques par indication | 34 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 40 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 41 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | 43 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MYOZYME (alglucosidase alpha pour injection) est indiqué pour :

- les patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en alglucosidase alpha [GAA]).

1.1 Enfants

Enfants (âgés de < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Myozyme dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique. Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité ou l'efficacité de Myozyme chez les patients âgés de moins de 1 mois.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : 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

- Myozyme 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 la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

- **Risque de réactions anaphylactiques** : L'existence d'un risque de réactions anaphylactiques menaçant le pronostic vital, y compris de choc anaphylactique, a été constatée chez certains patients pendant la perfusion de Myozyme.

Lors de l'administration de Myozyme, prévoir des mesures d'assistance médicale en raison du risque de réactions sévères aux perfusions.

- **Risque d'insuffisance cardiorespiratoire** : Les patients atteints de la forme infantile dont la fonction cardiaque ou respiratoire est altérée peuvent présenter un risque d'aggravation de leur altération cardiaque ou respiratoire en raison de réactions aux perfusions. Une surveillance supplémentaire peut s'avérer nécessaire.

4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Myozyme (alglucosidase alpha pour injection) est conçu pour une utilisation prolongée et à long terme sous le contrôle et la supervision d'un médecin. Myozyme doit être reconstitué, dilué et administré par un professionnel de la santé dans un hôpital ou dans un cadre approprié aux soins externes.

Lors de l'administration de Myozyme, prévoir des mesures d'assistance médicale appropriées en raison du risque d'excès de fluide (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire).

Lors de l'administration de Myozyme, prévoir des mesures d'assistance médicale appropriées (y compris un équipement de réanimation cardio-pulmonaire, en particulier pour les patients présentant une cardiomégalie et ceux dont la fonction respiratoire est fortement atteinte) en raison du risque de réactions d'hypersensibilité significatives.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de Myozyme est une dose de 20 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse. L'utilisation de doses de MYOZYME supérieures à 20 mg/kg de poids corporel lors des essais cliniques n'a présenté aucun intérêt supplémentaire.

4.3 Reconstitution

Les flacons de Myozyme sont conservés au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Myozyme ne contenant aucun agent de conservation, des techniques strictes d'asepsie doivent impérativement être utilisées lors de la préparation d'une dose pour un patient. Après reconstitution, utiliser immédiatement les flacons de Myozyme en les diluant dans un sac à perfusion. La solution de Myozyme diluée dans le sac à perfusion doit également être utilisée immédiatement (dans les 3 heures). La solution reconstituée et diluée doit être placée à l'abri de la lumière. Jeter tout produit inutilisé.

Utiliser une technique aseptique pendant la préparation. Ne pas utiliser d'aiguille-filtre pendant la préparation.

1. Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids de chaque patient et de la dose de 20 mg/kg recommandée. Arrondir au nombre de flacons supérieur. Sortir du réfrigérateur le nombre de flacons nécessaires et les laisser revenir à la température ambiante avant de les reconstituer (environ 30 minutes).

Poids du patient (kg) x dose (mg/kg) = dose pour le patient (en mg)

Dose pour le patient (en mg) ÷ 50 mg/flacon = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons n'est pas un nombre entier, arrondir au nombre entier supérieur.

Exemple : Poids du patient (16 kg) x 20 mg/kg = dose pour le patient (320 mg)

320 mg ÷ 50 mg/flacon = 6,4 flacons; il faudra donc reconstituer sept flacons.

2. Reconstituer chaque flacon de Myozyme en injectant **lentement** 10,3 mL d'eau stérile pour injection, USP, sur la paroi interne de chaque flacon. Éviter un contact trop brutal entre l'eau pour injection et la poudre et éviter la formation de bulles. Pour ce faire, ajouter l'eau pour injection goutte à goutte le long de la paroi interne du flacon et non directement sur le lyophilisat. Faire incliner et rouler délicatement chaque flacon. Ne pas renverser, agiter ni brasser. Chaque flacon contient 5 mg/mL. La dose totale disponible par flacon est de 50 mg par 10 mL. Garder Myozyme reconstitué à l'abri de la lumière.

3. Examiner le contenu des flacons reconstitués à l'œil nu. La solution reconstituée doit être limpide, de transparente à jaune pâle. Il est possible qu'elle contienne quelques particules ayant la forme de fin filaments blancs ou de fibres translucides. L'analyse de ces particules a montré qu'elles étaient composées d'α-glucosidase alpha, qui peut être facilement filtrée pendant la perfusion. Ne pas utiliser de flacons contenant des corps étrangers ou une solution présentant une décoloration.

Procéder à la préparation de la perfusion comme indiqué à la section **4.4 Administration**.

4.4 Administration

Le traitement par Myozyme doit se faire sous la supervision d'un médecin qui connaît bien la maladie de Pompe. Myozyme devrait uniquement être administré par voie intraveineuse (IV).

Préparation et administration de la perfusion :

S'assurer que toutes les étapes de la reconstitution décrites à la section **4.3 Reconstitution** ont été effectuées avant de continuer.

4. Extraire lentement la solution reconstituée de chaque flacon conformément aux instructions de la section **4.3 Reconstitution** et la diluer avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, selon le volume recommandé dans le Tableau 1. Le volume total perfusé est déterminé en fonction du poids corporel du patient et doit être administré durant environ quatre heures. Éviter la formation de mousse dans la seringue. La solution finale qui sera perfusée doit être préparée pour être concentrée à 0,5 – 4 mg/mL. Purger l'air de la poche à perfusion afin de minimiser la formation de particules en raison de la sensibilité de Myozyme au contact air-liquide. Injecter la solution de Myozyme reconstituée directement dans la solution de chlorure de sodium plutôt que dans l'air contenu dans la poche à perfusion. Éviter la formation de mousse dans la poche à perfusion. Jeter tout flacon contenant un reste de solution reconstituée inutilisée. La solution de Myozyme reconstitué doit être placée à l'abri de la lumière.

Dose du patient (en mg) ÷ 5 mg/mL = nombre de millilitres de Myozyme reconstitué nécessaire pour la dose du patient.

Par exemple : Dose pour le patient = 320 mg

320 mg ÷ 5 mg/mL = 64 mL de Myozyme

| Tableau 1: Volume total recommandé | | |
|---|-----------------------|-----------------------------|
| Dose (mg/kg) | Poids du patient (kg) | Volume de la perfusion (mL) |
| 20 | 1 – 10 | 50 |
| 20 | 10,1 – 20 | 100 |
| 20 | 20,1 – 30 | 150 |

| | | |
|----|-------------|-------|
| 20 | 30,1 – 35 | 200 |
| 20 | 35,1 – 50 | 250 |
| 20 | 50,1 – 60 | 300 |
| 20 | 60,1 – 100 | 500 |
| 20 | 100,1 – 120 | 600 |
| 20 | 120,1 – 140 | 700 |
| 20 | 140,1 – 160 | 800 |
| 20 | 160,1 – 180 | 900 |
| 20 | 180,1 – 200 | 1 000 |

5. Retourner doucement le sac à perfusion de haut en bas pour mélanger la solution. Éviter de l'agiter ou de la remuer trop vigoureusement.
6. Myozyme ne doit pas être administré avec d'autres produits par la même voie intraveineuse.
7. Pendant l'administration, la solution diluée doit être filtrée au moyen d'un filtre de 0,2 µm par fixation aux protéines, placé dans la tubulure, afin d'éliminer toute particule visible.
8. Les perfusions doivent être administrées par étapes au moyen d'une pompe à perfusion. Le débit initial de la perfusion doit être inférieur à 1 mg/kg/h. Le débit de perfusion peut être augmenté de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes après que la tolérance du patient au débit de perfusion a été établie, jusqu'à concurrence de 7 mg/kg/h; consulter le Tableau 2 ci-dessous.
9. Les patients peuvent être pré-traités par des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes afin de prévenir ou de réduire les risques de réactions allergiques. Au cours des essais cliniques, des médicaments ont été utilisés en prémédication mais n'ont pas été administrés de façon systématique aux patients. En cas d'anaphylaxie, de réactions d'hypersensibilité sévères ou de réactions sévères liées à la perfusion, cesser immédiatement l'administration de Myozyme et mettre en place un traitement médical approprié (voir la section **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire**).

On peut diminuer le débit de perfusion et/ou interrompre temporairement cette dernière en cas de réactions légères ou modérées à la perfusion, et un traitement médical approprié peut être mis en place. Les symptômes peuvent persister malgré l'arrêt temporaire de la perfusion; par conséquent, le professionnel de la santé qui administre le traitement doit attendre au moins 30 minutes pour voir si les symptômes des réactions réapparaissent avant de décider d'arrêter la perfusion pour le reste de la journée. Si les symptômes se calment, reprendre le débit de perfusion pendant 30 minutes à la moitié du débit auquel les réactions se sont produites, ou moins, ensuite, augmenter graduellement le débit de perfusion sous surveillance étroite si les symptômes ne réapparaissent pas.

| Étape | Débit de perfusion | Durée et évaluation |
|-------|--------------------|--|
| 1 | 1 mg/kg/h | 30 minutes après le début de la perfusion, vérifier les signes vitaux. S'ils sont stables, passez à l'étape suivante. Ralentir le débit de perfusion ou l'interrompre si nécessaire. |

| | | |
|---|-----------|--|
| 2 | 3 mg/kg/h | 30 minutes après avoir augmenté le débit de perfusion à 3 mg/kg/h, vérifier les signes vitaux. S'ils sont stables, passez à l'étape suivante. Ralentir le débit de perfusion ou l'interrompre si nécessaire. |
| 3 | 5 mg/kg/h | 30 minutes après avoir augmenté le débit de perfusion à 5 mg/kg/h, vérifier les signes vitaux. S'ils sont stables, passez à l'étape suivante. Ralentir le débit de perfusion ou l'interrompre si nécessaire. |
| 4 | 7 mg/kg/h | 30 minutes après avoir augmenté le débit de perfusion à 7 mg/kg/h, vérifier les signes vitaux. S'ils sont stables, passez à l'étape suivante. Ralentir le débit de perfusion ou l'interrompre si nécessaire. Il s'agit du débit de perfusion maximal recommandé. |

4.5 Dose oubliée

Si vous avez manqué une perfusion de Myozyme, veuillez contacter votre médecin. Il est important que vous receviez vos perfusions à intervalles réguliers. La dose mensuelle totale doit demeurer essentiellement la même.

5 SURDOSAGE

Au cours des essais cliniques, les patients ont reçu des doses pouvant aller jusqu'à 40 mg/kg de poids corporel. Les réactions liées à la perfusion sont plus susceptibles de se produire en cas de doses ou de débits de perfusion plus élevés que ceux recommandés. La surveillance après commercialisation indique un risque de réactions allergiques ou d'hypersensibilité graves après un surdosage. Voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire..

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.

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-------------------------|---|--|
| Perfusion intraveineuse | Solution stérile/50 mg | Mannitol, polysorbate 80 phosphate de sodium dibasique heptahydraté; phosphate de sodium monobasique monohydraté |

Myozyme (alglucosidase alpha pour injection) est prévu pour administration intraveineuse en perfusions. Il se présente sous forme de lyophilisat ou de poudre stérile apyrogène de couleur blanche à blanc cassé devant être reconstitué avec 10,3 mL d'eau stérile pour injection, USP.

Myozyme ne contient aucun agent de conservation; chaque flacon est destiné à un usage unique.

Myozyme est fourni dans des flacons de verre transparent de type I, d'une capacité de 20 mL (cc), à

usage unique. Chaque flacon est fermé au moyen d'un bouchon de butyle siliconé tenu en place par un col d'aluminium surmonté d'une capsule de plastique amovible de couleur bleu roi.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir la section 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

D'après l'expérience acquise au cours des études cliniques réalisées, il apparaît que les patients souffrant d'une maladie aiguë sous-jacente (p. ex. : une maladie aiguë fébrile comme la pneumonie ou la septicémie, une respiration sifflante/un bronchospasme, une insuffisance cardiaque décompensée, etc.) au moment de la perfusion de Myozyme (alglucosidase alpha pour injection) présentent un risque accru de réactions liées à la perfusion. Il est important de prendre soigneusement en compte l'état clinique du patient avant l'administration de Myozyme.

Carcinogénèse et mutagenèse

Le potentiel carcinogène ou mutagène du Myozyme n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'animal ni chez l'être humain.

Système cardiovasculaire

Risque d'insuffisance cardiorespiratoire aiguë

Une insuffisance cardiorespiratoire aiguë nécessitant l'intubation et un support inotrope a été observée après la perfusion de Myozyme chez quelques patients atteints de la maladie de Pompe infantile qui présentaient une hypertrophie cardiaque sous-jacente, potentiellement associée à une hypervolémie lors de l'administration intraveineuse de Myozyme. (Voir la section **4.4 Administration** pour obtenir des informations sur les volumes de perfusion adéquats). Lors de l'administration de Myozyme, prévoir des mesures d'assistance médicale appropriées en raison du risque d'excès de fluide.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude relative aux effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Étant donné que des vertiges, de la somnolence, des tremblements et de l'hypotension ont été signalés comme réactions liées à la perfusion, cela peut affecter la capacité à conduire et à utiliser des machines le jour de l'administration de la perfusion.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité significatives, incluant l'anaphylaxie :

L'étude de la sécurité lors des essais cliniques et de la période postérieure à la commercialisation a révélé que 1 % des patients environ ont été victimes d'un choc anaphylactique et/ou d'un arrêt cardiaque pendant une perfusion de Myozyme et ont dû être réanimés. Certaines de ces réactions étaient médiées par les IgE.

Les réactions d'hypersensibilité significatives se composaient généralement d'une large palette de

signes et symptômes. Les symptômes suivants ont été observés lors des essais cliniques : bronchospasme, diminution de la saturation en oxygène, hypotension, urticaire, œdème périorbitaire, gonflement de la langue, œdème angioneurotique, douleurs ou gênes thoraciques, sensation de boule pharyngée, tachycardie et exanthème. Les réactions sont généralement survenues au cours des trois premiers mois après le début du traitement. Le temps écoulé entre le début de la perfusion et l'apparition de la réaction s'étalait de quelques minutes après le début de la perfusion jusqu'à 20 minutes (incluses) après la fin de la perfusion. La majorité des réactions était d'intensité modérée ou sévère. La prise en charge des réactions a tout d'abord consisté en une diminution du débit de perfusion et/ou une interruption de la perfusion et en l'administration d'antihistaminiques, de corticostéroïdes, de bronchodilatateurs (y compris d'épinéphrine chez deux patients) et/ou d'oxygène. L'administration d'antihistaminiques, de corticostéroïdes et/ou d'antipyrétiques avant le traitement peut être appropriée pour les perfusions subséquentes chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité légères ou modérées. Dans les essais cliniques et la surveillance après commercialisation, certains patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité significatives ont dû arrêter définitivement le traitement par Myozyme en raison de ces réactions.

D'après l'expérience acquise au cours des études cliniques, il apparaît que les patients souffrant d'une maladie aiguë sous-jacente (p. ex. : une maladie aiguë fébrile comme la pneumonie ou la septicémie, une respiration sifflante/un bronchospasme, une insuffisance cardiaque décompensée, etc.) au moment de la perfusion de Myozyme présentent un risque accru de réactions liées à la perfusion. Il est important de prendre soigneusement en compte l'état clinique du patient avant l'administration de Myozyme (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les patients atteints d'une forme avancée de la maladie de Pompe peuvent souffrir d'une dysfonction cardiaque et respiratoire susceptible de les prédisposer à un risque accru de complications sévères aux réactions provoquées par la perfusion.

Ces patients doivent être surveillés étroitement pendant les perfusions de Myozyme. En cas de réaction d'hypersensibilité significative pendant la perfusion de Myozyme, il faut envisager l'arrêt immédiat de la perfusion et instaurer un traitement médical approprié. Lors de l'administration de Myozyme, prévoir des mesures d'assistance médicale appropriées (y compris un équipement de réanimation cardio-pulmonaire, en particulier pour les patients présentant une cardiomégalie et ceux dont la fonction respiratoire est fortement atteinte) en raison du risque de réactions d'hypersensibilité significatives. Les patients qui bénéficient à nouveau de l'administration de Myozyme après avoir rencontré des réactions d'hypersensibilité doivent faire l'objet d'une surveillance accrue.

Réactions liées à la perfusion :

Les réactions liées aux perfusions survenues chez ≥ 5 % des patients comprenaient l'urticaire, l'exanthème, l'éruption maculo-papulaire, la pyrexie, la raideur, la diminution de la saturation en oxygène, la diminution de la pression artérielle, l'élévation de la pression artérielle, l'élévation de la fréquence cardiaque, les bouffées de chaleur, l'hypertension, la toux, la tachypnée, la tachycardie, l'agitation, l'irritabilité et les vomissements (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Les réactions liées à la perfusion signalées chez ≥ 5 % des patients traités par Myozyme avec apparition tardive étaient notamment les céphalées, les nausées, l'urticaire, les vertiges, le malaise thoracique, l'hyperhidrose, les bouffées vasomotrices, l'hypertension et les vomissements.

Les réactions sévères liées aux perfusions comprenaient les râles, le bronchospasme, la diminution de la saturation en oxygène, la tachypnée, la tachycardie, l'œdème périorbitaire, l'urticaire, l'hypertension, l'élévation de la fréquence cardiaque et la fièvre. La plupart des réactions liées aux

perfusions qui ont nécessité une intervention a pu être améliorée par une réduction du débit de perfusion, une interruption temporaire de la perfusion et/ou l'administration d'antipyrétiques, d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes. Tous les patients se sont rétablis de leurs réactions sans aucune séquelle.

D'après l'expérience acquise au cours des études cliniques, il apparaît que les patients souffrant d'une maladie aiguë sous-jacente (p. ex. : une maladie aiguë fébrile comme la pneumonie ou la septicémie, une respiration sifflante/un bronchospasme, une insuffisance cardiaque décompensée, etc.) au moment de la perfusion de Myozyme présentent un risque accru de réactions liées à la perfusion. Il est important de prendre soigneusement en compte l'état clinique du patient avant l'administration de Myozyme (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les réactions aux perfusions sont également plus susceptibles de se produire lorsque le débit de perfusion est rapide. Les patients atteints d'une forme avancée de la maladie de Pompe peuvent souffrir d'une dysfonction cardiaque et respiratoire susceptible de les prédisposer à un risque plus grand de complications sévères des réactions provoquées par la perfusion.

Au cours d'essais cliniques, certains patients ont été pré-traités par des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes. Des réactions à la perfusion sont survenues chez certains patients après l'administration d'antipyrétiques, d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes.

Ces patients doivent être surveillés étroitement pendant les perfusions de Myozyme. Des réactions à la perfusion peuvent survenir à tout moment pendant ou peu de temps après la fin de la perfusion de Myozyme. Si le patient présente une réaction à la perfusion pendant la perfusion de Myozyme, le patient doit être pris en charge conformément aux normes de soins standard qui correspondent au traitement du ou des symptôme(s) présent(s). Indépendamment de la prémédication, la diminution du débit de perfusion, l'interruption temporaire de la perfusion et/ou l'administration d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et/ou de corticostéroïdes peuvent améliorer les symptômes. En cas de réactions sévères à la perfusion, il faut envisager l'arrêt immédiat de la perfusion de Myozyme et prévoir des mesures d'assistance médicale appropriées, y compris un équipement de réanimation cardio-pulmonaire. En général, les réactions sévères aux perfusions sont prises en charge par l'administration d'antihistaminiques, de corticostéroïdes, de fluides intraveineux et/ou d'oxygène, selon l'indication clinique. Dans les cas où des réactions anaphylactiques sont survenues, de l'épinéphrine a été administrée. Les patients ayant présenté des réactions aux perfusions doivent être traités avec prudence lors de la reprise des administrations de Myozyme.

Immunogénicité

Dans les études cliniques, la plupart des patients ont développé des anticorps de type IgG dirigés contre l'alglucosidase alpha, typiquement dans les 3 mois suivant le début du traitement. Une séroconversion est donc attendue chez la plupart des patients traités par Myozyme. Les patients atteints de la forme d'apparition infantile de la maladie traités par des doses plus élevées d'alglucosidase alpha ont tendance à développer une réponse immunitaire plus robuste et ont éprouvé plus de réactions liées à la perfusion (voir la section 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Immunogénicité). Il est recommandé de surveiller la formation d'anticorps de type IgG périodiquement (voir la section **Surveillance et tests de laboratoire**). L'effet du développement des anticorps sur l'efficacité à long terme de l'alglucosidase alpha n'est pas entièrement compris.

Il a été observé que certains patients qui développent des titres d'anticorps de type IgG élevés et soutenus, y compris des patients CRIM-négatifs (*Cross Reactive Immunologic Material*, c'est-à-dire des

patients chez qui aucune protéine GAA n'a été détectée par réaction de Western blot), peuvent éprouver une réduction de l'efficacité du traitement clinique. Les causes d'une faible réponse clinique chez certains de ces patients seraient multiples.

Certains des patients atteints de la forme infantile et de la forme d'apparition tardive de la maladie ayant obtenu un résultat d'IgG positif dans les essais cliniques et qui ont été évalués rétrospectivement pour détecter la présence d'anticorps inhibiteurs ont obtenu des résultats positifs à l'inhibition de l'activité enzymatique et/ou à la captation d'enzyme in vitro. Cependant, la pertinence clinique de cette inhibition in vitro n'est pas claire (voir les sections 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques, Maladie de Pompe infantile, Immunogénicité et Maladie de Pompe tardive, Immunogénicité).

Un petit nombre de patients évalués ont obtenu un résultat positif pour les anticorps de type IgE spécifiquement dirigés contre l'α-glucosidase alpha; certains d'entre eux ont éprouvé des réactions anaphylactiques. Les tests ont généralement été effectués pour les réactions liées à la perfusion suggérant des réactions d'hypersensibilité. Certains patients ont été de nouveau exposés avec succès en utilisant un débit plus lent et/ou des doses initiales plus faibles et ont continué à recevoir un traitement par de l'α-glucosidase alpha sous étroite surveillance clinique.

Plusieurs réactions cutanées sévères à médiation potentiellement immunitaire ont été signalées avec Myozyme, y compris des lésions cutanées ulcérales et nécrotiques. Une biopsie de peau réalisée chez un patient atteint de la maladie infantile a révélé la présence de dépôt d'anticorps anti-rhGAA dans la lésion. Un syndrome néphrotique a été observé chez quelques patients atteints de la maladie de Pompe traités avec l'α-glucosidase alpha et ayant des titres d'anticorps anti-IgG élevés ($\geq 102\ 400$). Chez ces patients, la biopsie rénale correspondait à un dépôt du complexe immunitaire. L'état des patients s'est amélioré suite à l'interruption du traitement. Il est par conséquent recommandé de procéder régulièrement à des analyses d'urine chez les patients qui présentent des titres d'anticorps anti-IgG élevés (voir la section **Surveillance et tests de laboratoire**).

Lors du traitement avec Myozyme, les signes et les symptômes de réactions systémiques médiées par complexe immunitaire doivent être recherchés, y compris sur la peau et d'autres organes. En cas de réaction à médiation immunitaire, il convient d'envisager l'arrêt des administrations de Myozyme et d'instaurer un traitement médical approprié. Les patients qui développent des anticorps de type IgE dirigés contre l'α-glucosidase alpha semblent être plus à risque pour l'apparition de réactions liées à la perfusion lorsque Myozyme est administré de nouveau. Les risques et les bienfaits de la reprise du traitement avec Myozyme après une réaction à médiation immunitaire doivent être pris en compte. Certains patients ont pu reprendre le traitement avec succès et ont continué de recevoir Myozyme sous étroite supervision clinique.

Immunomodulation

Les patients atteints de la maladie de Pompe sont à risque accru d'infections respiratoires dues à des effets progressifs de la maladie sur les muscles respiratoires. Des agents immunosuppresseurs ont été administrés chez un petit nombre de patients dans une tentative pour réduire ou prévenir le développement d'anticorps dirigés contre l'α-glucosidase alpha. Des infections respiratoires fatales et potentiellement mortelles ont été observées chez certains de ces patients. Par conséquent, les patients atteints de la maladie de Pompe traités avec des agents immunosuppresseurs peuvent être à risque accru de développer des infections graves; la vigilance est recommandée.

Surveillance et essais de laboratoire

Il n'existe aucun test d'anticorps commercialisé en rapport avec le Myozyme. Il est recommandé de surveiller régulièrement la formation d'anticorps IgG.

La présence d'anticorps IgE anti-alglucosidase alpha ou d'autres médiateurs d'anaphylaxie peut également être testée chez les patients qui présentent des réactions susceptibles d'être de nature anaphylactique ou allergique. S'il est nécessaire de réaliser des tests, contacter votre représentant local Sanofi ou sanofi-aventis Canada Inc. au 1-800-265-7927.

Les patients doivent être informés de l'existence d'un registre recensant les patients atteints de la maladie de Pompe, établi dans le but d'acquérir une meilleure compréhension de la variabilité et de l'évolution de la maladie et de poursuivre la surveillance et l'évaluation des traitements. Les patients doivent être encouragés à participer et il faut les informer que leur participation peut entraîner un suivi à long terme. Des renseignements sur le programme du registre sont disponibles sur Internet à l'adresse www.pomperegistry.com ou par téléphone au 1-800-745-4447 (en anglais seulement).

Considérations péri-opératoires

Effets indésirables cardiaques pendant une anesthésie générale destinée à la mise en place d'un cathéter veineux central

Des précautions doivent être observées lors de la réalisation d'une anesthésie générale chez les patients atteints de la maladie de Pompe infantile. Des cas d'arrêt cardiaque peropératoire suivant une induction anesthésique dans le cadre d'interventions effractives ont été rapportés; certains d'entre eux ont été fatals. L'existence d'une cardiomyopathie hypertrophique sévère chez une personne atteinte de la forme infantile de la maladie de Pompe augmente le risque de complications lors d'une anesthésie générale (Ing, 2004, *Paediatr Anaesth*).

Santé reproductive :

Fertilité

Les données cliniques sont trop limitées pour pouvoir évaluer les répercussions de l'alglucosidase alpha sur la fertilité et le potentiel de reproduction. Toutes les femmes en âge de procréer doivent discuter de la contraception avec leur professionnel de la santé, afin de recevoir des conseils en rapport avec la contraception appropriée.

Une seule étude destinée à évaluer les effets de Myozyme sur la fertilité chez la souris ne s'est pas révélée concluante en raison d'une diminution de la fertilité constatée dans l'ensemble des groupes, y compris chez les témoins sous excipient seulement. (Consulter la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE)

7.1 Populations particulières

Les patients doivent être informés de l'existence d'un registre recensant les patients atteints de la maladie de Pompe, établi dans le but d'acquérir une meilleure compréhension de la variabilité et de l'évolution de la maladie et de poursuivre la surveillance et l'évaluation des traitements. Les patients doivent être encouragés à participer et il faut les informer que leur participation peut entraîner un suivi

à long terme. Des renseignements sur le programme du registre sont disponibles sur Internet à l'adresse www.pomperregistry.com ou par téléphone au 1-800-745-4447 (en anglais seulement).

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée concernant les femmes enceintes exposées à Myozyme dans le cadre d'essais cliniques. La quantité limitée de données provenant des rapports après commercialisation et des rapports de cas publiés concernant l'utilisation de l'α-glucosidase chez les femmes enceintes est insuffisante pour évaluer le risque associé à l'utilisation de Myozyme pendant la grossesse. Des anomalies congénitales, notamment des rapports de hernie diaphragmatique, de communication interauriculaire et de tronc artériel commun persistant, ont été signalées au cours de l'expérience après commercialisation, mais la relation entre Myozyme et ces événements demeure indéterminée.

Myozyme ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Les femmes en âge de procréer et les femmes qui ont commencé une grossesse pendant l'utilisation de Myozyme doivent être encouragées à s'inscrire au registre de patients atteints de la maladie de Pompe (voir la section 7.1 Populations particulières).

7.1.2 Allaitement

Il a été démontré que l'α-glucosidase alpha est excrétée dans le lait maternel, en particulier dans les 24 heures suivant les perfusions. Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si la présence d'α-glucosidase alpha dans le lait maternel constitue un risque pour l'enfant allaité. Il faut peser, d'une part, les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant et la nécessité clinique du traitement par Myozyme pour la mère et, d'autre part, tout éventuel effet indésirable que Myozyme ou l'état sous-jacent de la mère pourrait occasionner chez le nourrisson.

Une femme qui allaite peut envisager d'interrompre l'allaitement, de tirer et jeter le lait maternel pendant l'administration de Myozyme et au cours des 24 heures suivant l'administration, afin de minimiser l'exposition au médicament chez l'enfant allaité.

(Voir 7.1 Populations particulières concernant un programme d'inscription. Les femmes qui allaitent sont encouragées à participer au programme du registre).

7.1.3 Enfants

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Myozyme chez les patients âgés de moins d'un mois. Des patients âgés de un mois à 18 ans au moment de leur première perfusion ont été traités par Myozyme dans le cadre d'essais cliniques.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques incluaient un nombre insuffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer l'innocuité de l'utilisation chez les patients âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus graves observés chez des patients atteints des formes infantile et tardive traités par Myozyme (alglucosidase alpha for injection) étaient les réactions d'hypersensibilité (y compris des réactions anaphylactiques), l'insuffisance cardiorespiratoire aiguë et l'arrêt cardiaque. L'insuffisance cardiorespiratoire aiguë, potentiellement associée à une hypervolémie, a été rapportée chez un patient atteint de la maladie de Pompe infantile souffrant d'une cardiomyopathie hypertrophique préexistante (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Risque d'insuffisance cardiorespiratoire aiguë et l'encadré 3 MISES EN GARDE : RISQUE D'ANAPHYLAXIE).

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.

Maladie de Pompe infantile

Les données suivantes reflètent l'exposition de 59 patients pédiatriques à une dose de 20 ou 40 mg/kg de Myozyme administrée une semaine sur deux pendant un maximum de 76 semaines lors de trois essais cliniques distincts (AGLU01602, AGLU01702, AGLU02203). Ces trois études incluaient une population de patients âgés de un mois à 16 ans au début du traitement.

Réactions liées à la perfusion (maladie de Pompe infantile)

Au cours de trois études cliniques réalisées sur 59 patients pédiatriques traités par Myozyme (AGLU01602, AGLU01702, AGLU02203), 30 patients (51 %) ont présenté des réactions liées aux perfusions. Chez 17 de ces 30 patients (57 %), la première réaction liée aux perfusions est survenue dans les trois premiers mois après le début du traitement. Chez les patients restant (43 %), la première réaction est survenue jusqu'à 95 semaines après le début du traitement. Chez 21 des 30 patients (70 %), les réactions se sont manifestées après plusieurs perfusions : chez les 9 autres patients, elles se sont manifestées après une seule perfusion. La majorité des réactions liées aux perfusions a été jugée sans gravité et d'intensité légère ou modérée. Deux réactions (accélération de la fréquence cardiaque et pyrexie) ont été jugées sévères. Quatre patients (4/59 = 7 %) ont présenté des réactions sévères liées aux perfusions.

Le Tableau 3 énumère les réactions liées aux perfusions survenues chez au moins 5 % des enfants traités par Myozyme au cours des essais cliniques décrits précédemment. Les fréquences des réactions liées aux perfusions rapportées ont été classées selon la terminologie MedDRA.

Tableau 3 : Résumé des réactions liées aux perfusions observées pendant le traitement chez au moins 5 % des patients pédiatriques traités par Myozyme au cours des essais cliniques, selon la classification système-organe et terme préféré

| Classification système-organe Terme préféré | Nombre de patients N = 59 n (%) | Nombre de réactions N = 271 |
|--|------------------------------------|--------------------------------|
| Événements indésirables | 30 (50,8) | 271 |

| Classification système-organe Terme préféré | Nombre de patients N = 59 n (%) | Nombre de réactions N = 271 |
|---|------------------------------------|--------------------------------|
| Troubles cutanés et sous-cutanés | 17 (28,8) | 71 |
| Urticaire | 8 (13,6) | 28 |
| Exanthème | 6 (10,2) | 12 |
| Éruption maculo-papulaire | 3 (5,1) | 5 |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | 15 (25,4) | 43 |
| Pyrexie | 13 (22,0) | 33 |
| Raideur | 3 (5,1) | 4 |
| Tests et analyses | 14 (23,7) | 47 |
| Diminution de la saturation en oxygène | 8 (13,6) | 22 |
| Diminution de la pression artérielle | 4 (6,8) | 5 |
| Augmentation de la pression artérielle | 3 (5,1) | 4 |
| Accélération de la fréquence cardiaque | 3 (5,1) | 7 |
| Troubles vasculaires | 11 (18,6) | 29 |
| Bouffées de chaleur | 7 (11,9) | 19 |
| Hypertension | 4 (6,8) | 5 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | 9 (15,3) | 28 |
| Toux | 5 (8,5) | 17 |
| Tachypnée | 5 (8,5) | 8 |
| Troubles cardiaques | 6 (10,2) | 18 |
| Tachycardie | 6 (10,2) | 15 |
| Troubles psychiatriques | 6 (10,2) | 10 |
| Agitation | 3 (5,1) | 5 |
| Irritabilité | 3 (5,1) | 3 |
| Troubles gastrointestinaux | 4 (6,8) | 17 |
| Vomissements | 4 (6,8) | 9 |

Les réactions liées aux perfusions survenues à une fréquence inférieure à 5 % des patients (rapportées chez plus d'un patient) comprenaient selon la classification système-organe MedDRA **Troubles cutanés et sous-cutanés** l'hyperhydrose, le livedo réticulaire, le prurit et l'éruption maculaire; selon la classe **Tests et analyses** l'augmentation de la température corporelle; selon la classe **Troubles vasculaires** la pâleur; selon la classe **Troubles cardiaques** la cyanose; selon la classe **Troubles psychiatriques** la nervosité; selon la classe **Troubles digestifs** les hauts-le-cœur et selon la classe **Troubles du système nerveux** les tremblements.

Réactions d'hypersensibilité et anaphylaxie

Un patient sur 59 patients pédiatriques (environ 2 %) a présenté une réaction d'hypersensibilité ayant menacé son pronostic vital et consistant en un bronchospasme, une diminution de la saturation en oxygène, de la tachycardie, un urticaire et un œdème périorbitaire.

Effets indésirables du traitement

Le Tableau 4 énumère les effets indésirables du traitement (quel que soit le lien) survenus chez au moins 5 % des enfants traités par Myozyme au cours des essais cliniques. Les fréquences des événements indésirables rapportées ont été classées selon la terminologie MedDRA.

Tableau 4: Résumé des effets indésirables rencontrés pendant le traitement chez au moins 5 % des patients pédiatriques traités par Myozyme au cours des essais cliniques sur la maladie de Pompe infantile, selon la classification système-organe et terme préféré

| Classification système-organe Terme préféré | Nombre de patients (N=59) n (%) | Nombre d'événements indésirables N = 2 725 |
|--|---------------------------------------|---|
| Événements indésirables | 58 (98,3) | 2 725 |
| Infections et infestations | 54 (91,5) | 553 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 25 (42,4) | 58 |
| Otite moyenne | 24 (40,7) | 45 |
| Pneumonie | 20 (33,9) | 49 |
| Infection virale | 16 (27,1) | 24 |
| Infection liée au cathéter | 14 (23,7) | 22 |
| Infection de l'oreille | 14 (23,7) | 26 |
| Gastroentérite | 12 (20,3) | 12 |
| Rhinopharyngite | 12 (20,3) | 32 |
| Candidose orale | 11 (18,6) | 13 |
| Pharyngite | 11 (18,6) | 19 |
| Bronchiolite | 10 (16,9) | 13 |
| Infection à virus respiratoire syncytial | 9 (15,3) | 12 |
| Trachéite | 9 (15,3) | 31 |
| Gastroentérite virale | 8 (13,6) | 8 |
| Grippe | 8 (13,6) | 17 |
| Bactériémie | 7 (11,9) | 11 |
| Candidose | 7 (11,9) | 10 |
| Infection des voies urinaires | 7 (11,9) | 8 |
| Otite moyenne aiguë | 6 (10,2) | 11 |
| Bronchopneumonie | 5 (8,5) | 7 |
| Infection des voies respiratoires | 5 (8,5) | 5 |
| Sinusite | 5 (8,5) | 6 |
| Bronchite | 4 (6,8) | 13 |
| Caries dentaires | 4 (6,8) | 6 |
| Amygdalite aiguë | 3 (5,1) | 5 |
| Bronchite aiguë | 3 (5,1) | 9 |
| Cellulite | 3 (5,1) | 4 |
| Mycose cutanée | 3 (5,1) | 3 |
| Infection localisée | 3 (5,1) | 7 |
| Pharyngite à streptocoque | 3 (5,1) | 6 |
| Septicémie | 3 (5,1) | 4 |
| Sinusite | 3 (5,1) | 3 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | 51 (86,4) | 423 |
| Toux | 20 (33,9) | 76 |
| Insuffisance respiratoire | 18 (30,5) | 43 |

Tableau 4: Résumé des effets indésirables rencontrés pendant le traitement chez au moins 5 % des patients pédiatriques traités par Myozyme au cours des essais cliniques sur la maladie de Pompe infantile, selon la classification système-organe et terme préféré

| Classification système-organe Terme préféré | Nombre de patients (N=59) n (%) | Nombre d'événements indésirables N = 2 725 |
|---|---------------------------------------|---|
| Événements indésirables | 58 (98,3) | 2 725 |
| Détresse respiratoire | 16 (27,1) | 24 |
| Rhinorrhée | 12 (20,3) | 19 |
| Augmentation des sécrétions bronchiques | 11 (18,6) | 24 |
| Tachypnée | 11 (18,6) | 17 |
| Atélectasie | 10 (16,9) | 23 |
| Congestion des voies respiratoires supérieures | 9 (15,3) | 15 |
| Congestion nasale | 8 (13,6) | 9 |
| Douleurs pharyngolaryngées | 8 (13,6) | 11 |
| Pneumonie d'aspiration | 8 (13,6) | 23 |
| Bronchospasme | 6 (10,2) | 12 |
| Rhinite | 6 (10,2) | 8 |
| Respiration sifflante | 6 (10,2) | 8 |
| Asthme | 5 (8,5) | 10 |
| Asphyxie | 5 (8,5) | 10 |
| Dyspnée | 5 (8,5) | 7 |
| Congestion des voies respiratoires | 4 (6,8) | 4 |
| Trouble de la trachée | 4 (6,8) | 5 |
| Infiltration pulmonaire | 3 (5,1) | 3 |
| Ronchi | 3 (5,1) | 3 |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | 49 (83,1) | 369 |
| Pyrexie | 46 (78,0) | 252 |
| Complication liée au cathéter | 10 (16,9) | 22 |
| Granulome | 7 (11,9) | 11 |
| Œdème périphérique | 7 (11,9) | 9 |
| Douleurs | 4 (6,8) | 7 |
| Asthénie | 3 (5,1) | 11 |
| Hyperthermie | 3 (5,1) | 3 |
| Inflammation localisée | 3 (5,1) | 6 |
| Léthargie | 3 (5,1) | 6 |
| Œdème | 3 (5,1) | 3 |
| Raideur | 3 (5,1) | 4 |
| Troubles cutanés et sous-cutanés | 46 (78,0) | 232 |
| Exanthème | 18 (30,5) | 46 |
| Érythème fessier du nourrisson | 17 (28,8) | 40 |
| Urticaire | 12 (20,3) | 32 |
| Érythème | 7 (11,9) | 11 |

Tableau 4: Résumé des effets indésirables rencontrés pendant le traitement chez au moins 5 % des patients pédiatriques traités par Myozyme au cours des essais cliniques sur la maladie de Pompe infantile, selon la classification système-organe et terme préféré

| Classification système-organe Terme préféré | Nombre de patients (N=59) n (%) | Nombre d'événements indésirables N = 2 725 |
|--|---------------------------------------|---|
| Événements indésirables | 58 (98,3) | 2 725 |
| Hyperhydrose | 6 (10,2) | 7 |
| Exanthème maculaire | 6 (10,2) | 18 |
| Sécheresse cutanée | 5 (8,5) | 5 |
| Eczéma | 5 (8,5) | 9 |
| Prurit | 5 (8,5) | 6 |
| Éruption maculo-papulaire | 4 (6,8) | 8 |
| Exanthème papulaire | 4 (6,8) | 6 |
| Irritation cutanée | 4 (6,8) | 4 |
| Ulcère cutané | 4 (6,8) | 4 |
| Œdème du visage | 3 (5,1) | 4 |
| Œdème périorbitaire | 3 (5,1) | 3 |
| Exanthème érythémateux | 3 (5,1) | 5 |
| Troubles gastrointestinaux | 44 (74,6) | 275 |
| Diarrhée | 28 (47,5) | 75 |
| Vomissements | 24 (40,7) | 74 |
| Constipation | 14 (23,7) | 21 |
| Reflux gastro-œsophagien | 12 (20,3) | 15 |
| Dysphagie | 7 (11,9) | 9 |
| Éruption dentaire | 6 (10,2) | 8 |
| Selles liquides | 5 (8,5) | 8 |
| Ballonnement | 3 (5,1) | 3 |
| Douleurs abdominales | 3 (5,1) | 3 |
| Nausées | 3 (5,1) | 4 |
| Maux de dents | 3 (5,1) | 3 |
| Tests et analyses | 42 (71,2) | 251 |
| Diminution de la saturation en oxygène | 21 (35,6) | 57 |
| Culture des expectorations positive | 9 (15,3) | 56 |
| Accélération de la fréquence cardiaque | 7 (11,9) | 15 |
| Diminution du potassium sanguin | 6 (10,2) | 7 |
| Diminution de la pression artérielle | 6 (10,2) | 7 |
| Élévation de la créatine phosphokinase MB sanguine | 5 (8,5) | 5 |
| Élévation de la créatine phosphokinase sanguine | 5 (8,5) | 6 |
| Augmentation de la pression artérielle | 5 (8,5) | 6 |
| Diminution du bicarbonate sanguin | 4 (6,8) | 5 |
| Diminution de la fraction d'éjection | 4 (6,8) | 4 |
| Diminution du chlorure sanguin | 3 (5,1) | 3 |

Tableau 4: Résumé des effets indésirables rencontrés pendant le traitement chez au moins 5 % des patients pédiatriques traités par Myozyme au cours des essais cliniques sur la maladie de Pompe infantile, selon la classification système-organe et terme préféré

| Classification système-organe Terme préféré | Nombre de patients (N=59) n (%) | Nombre d'événements indésirables N = 2 725 |
|---|---------------------------------------|---|
| Événements indésirables | 58 (98,3) | 2 725 |
| Augmentation du phosphore sanguin | 3 (5,1) | 4 |
| Augmentation de la pression artérielle systolique | 3 (5,1) | 4 |
| Augmentation de la température corporelle | 3 (5,1) | 7 |
| Diminution de l'hémoglobine | 3 (5,1) | 3 |
| Diminution de l'excrétion urinaire | 3 (5,1) | 3 |
| Perte pondérale | 3 (5,1) | 3 |
| Augmentation des leucocytes | 3 (5,1) | 3 |
| Troubles cardiaques | 34 (57,6) | 130 |
| Tachycardie | 12 (20,3) | 42 |
| Bradycardie | 9 (15,3) | 20 |
| Insuffisance cardiaque | 6 (10,2) | 6 |
| Arrêt cardiorespiratoire | 5 (8,5) | 7 |
| Cyanose | 5 (8,5) | 7 |
| Hypertrophie ventriculaire | 4 (6,8) | 6 |
| Arythmie | 3 (5,1) | 3 |
| Cardiomégalie | 3 (5,1) | 3 |
| Cardiomyopathie | 3 (5,1) | 3 |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | 32 (54,2) | 54 |
| Contracture articulaire | 11 (18,6) | 15 |
| Ostéopénie | 10 (16,9) | 10 |
| Arthralgie | 5 (8,5) | 8 |
| Douleurs aux extrémités | 4 (6,8) | 4 |
| Myopathie | 3 (5,1) | 6 |
| Ostéoporose | 3 (5,1) | 3 |
| Blessure, intoxication et complications liées à l'intervention | 30 (50,8) | 94 |
| Douleurs survenues après l'intervention | 11 (18,6) | 22 |
| Complication liée aux instruments médicaux | 9 (15,3) | 28 |
| Excoriation | 6 (10,2) | 6 |
| Vésicule | 4 (6,8) | 4 |
| Chute | 4 (6,8) | 4 |
| Fracture du fémur | 4 (6,8) | 5 |
| Contusions | 3 (5,1) | 3 |
| Troubles auditifs et labyrinthiques | 23 (39,0) | 37 |
| Hypoacousie | 7 (11,9) | 11 |
| Écoulement de l'oreille moyenne | 7 (11,9) | 7 |
| Surdité de transmission | 3 (5,1) | 4 |

Tableau 4: Résumé des effets indésirables rencontrés pendant le traitement chez au moins 5 % des patients pédiatriques traités par Myozyme au cours des essais cliniques sur la maladie de Pompe infantile, selon la classification système-organe et terme préféré

| Classification système-organe Terme préféré | Nombre de patients (N=59) n (%) | Nombre d'événements indésirables N = 2 725 |
|--|---------------------------------------|---|
| Événements indésirables | 58 (98,3) | 2 725 |
| Otalgie | 3 (5,1) | 3 |
| Otorrhée | 3 (5,1) | 4 |
| Troubles métaboliques et alimentaires | 22 (37,3) | 66 |
| Déshydratation | 7 (11,9) | 7 |
| Troubles alimentaires | 5 (8,5) | 6 |
| Hypokaliémie | 5 (8,5) | 6 |
| Hypoglycémie | 3 (5,1) | 3 |
| Troubles du système lymphatique et sanguin | 21 (35,6) | 49 |
| Anémie | 16 (27,1) | 27 |
| Lymphadénopathie | 4 (6,8) | 8 |
| Troubles vasculaires | 19 (32,2) | 48 |
| Bouffées de chaleur | 8 (13,6) | 20 |
| Hypertension | 8 (13,6) | 10 |
| Hypotension | 5 (8,5) | 11 |
| Troubles oculaires | 16 (27,1) | 20 |
| Conjonctivite | 7 (11,9) | 8 |
| Écoulement oculaire | 3 (5,1) | 3 |
| Troubles psychiatriques | 16 (27,1) | 31 |
| Insomnie | 6 (10,2) | 6 |
| Agitation | 5 (8,5) | 8 |
| Irritabilité | 5 (8,5) | 7 |
| Anxiété | 3 (5,1) | 6 |
| Nervosité | 3 (5,1) | 3 |
| Troubles rénaux et urinaires | 16 (27,1) | 34 |
| Hématurie | 4 (6,8) | 7 |
| Hypercalciurie | 4 (6,8) | 6 |
| Protéinurie | 3 (5,1) | 3 |
| Insuffisance rénale | 3 (5,1) | 3 |
| Troubles du système nerveux | 13 (22,0) | 22 |
| Hypotonie | 3 (5,1) | 4 |
| Troubles du système immunitaire | 9 (15,3) | 13 |
| Hypersensibilité au médicament | 5 (8,5) | 8 |
| Troubles congénitaux, familiaux et génétiques | 7 (11,9) | 8 |
| Macroglossie | 3 (5,1) | 3 |
| Troubles des organes de reproduction et du sein | 6 (10,2) | 6 |
| Troubles endocriniens | 4 (6,8) | 5 |

Immunogénicité (PDIO)

Au cours des trois essais cliniques réalisés chez des enfants (AGLU01602, AGLU01702, AGLU02203), des anticorps IgG anti-alglucosidase alpha ont été retrouvés chez 49 des 54 patients évaluable (91 %). Ces données reflètent la proportion de patients testés positifs à l'égard des anticorps IgG spécifiques de l'alglucosidase alpha par dosage immunoenzymatique (ELISA) et radioimmunoprécipitation (RIP). La majorité des patients (45 sur 49, soit 92 %) a développé des anticorps IgG au cours des trois premiers mois de traitement (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunogénicité).

Des réactions liées aux perfusions ont été rapportées chez 30 des 59 patients (51 %) traités par Myozyme et semblent avoir été plus fréquentes chez les patients testés positifs pour les anticorps; 16 patients sur 20 (80 %) qui présentaient des titres d'anticorps élevés (> 12 800) ont été victimes de réactions aux perfusions contre un seul des cinq patients n'ayant pas développé d'anticorps (20 %). De manière générale, les patients atteints de la forme infantile ayant reçu une dose plus élevée (40 mg/kg) ont présenté une réponse immunitaire plus marquée et ont manifesté un nombre plus grand de réactions liées aux perfusions. On ignore en partie l'effet de la formation d'anticorps sur l'efficacité à long terme de Myozyme.

Il conviendrait de tester la présence d'anticorps IgE anti-alglucosidase alpha chez les patients qui développent des réactions liées aux perfusions de type réactions anaphylactiques ou allergiques (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire).

Au cours d'essais cliniques sur Myozyme et de programmes humanitaires d'accès, environ 40 patients qui présentaient des réactions liées aux perfusions modérées, sévères ou récurrentes, ont été obtenus des résultats positifs aux tests de dépistage des anticorps IgE spécifiquement dirigés contre Myozyme. La présence d'anticorps IgE a été détectée chez un petit nombre de patients évalués, dont certains ont été victimes de réactions anaphylactiques. L'existence de réactions liées aux perfusions suggérant des réactions d'hypersensibilité a donc été recherchée (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité significatives).

Certains patients ont pu bénéficier de nouveau du traitement par Myozyme en diminuant la vitesse de perfusion et/ou les doses initiales et ont continué à être traités par Myozyme sous surveillance clinique étroite

Maladie de Pompe tardive (LOPD)

Cinq autres enfants atteints de la maladie de Pompe ont été évalués au cours d'un essai clinique monocentrique ouvert, non randomisé et non contrôlé. Les patients étaient âgés de 5 à 15 ans, ambulatoires (capables de parcourir au moins 10 mètres en six minutes en marchant) et ne nécessitaient pas de ventilation assistée au début de l'étude. Les cinq patients ont reçu un traitement de 20 mg/kg de Myozyme pendant 26 semaines. Les effets indésirables du traitement (quelle qu'en soit la cause) les plus fréquemment observés dans cette étude lors du traitement par Myozyme étaient les céphalées, la pharyngite, les douleurs abdominales hautes, les malaises et la rhinite.

Les données ci-dessous concernent l'exposition de 90 patients (45 hommes, 45 femmes) atteints de la maladie de Pompe tardive, âgés de 10 à 70 ans, à 20 mg/kg de Myozyme ou à un placebo au cours d'une étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo. Aucun des patients n'avait jusqu'alors bénéficié d'une enzymothérapie substitutive. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 et ont reçu Myozyme ou un placebo toutes les deux semaines pendant 78 semaines (18 mois). La population étudiée comprenait 34 hommes et 26 femmes (N=60) dans le groupe recevant Myozyme et 11 hommes et 19 femmes (N=30) dans le groupe sous placebo. Dans le groupe MYOZYME, 32 patients

(53 %) ont présenté des effets indésirables par rapport à 17 patients (57 %) dans le groupe placebo. En majorité, ces réactions indésirables ont été identifiées comme étant des réactions liées aux perfusions chez 17 patients (28 %) du groupe Myozyme et 7 patients (23 %) ont présenté des réactions liées aux perfusions dans le groupe placebo. Treize (22 %) patients du groupe Myozyme ont présenté des effets indésirables sévères contre six (20 %) patients du groupe placebo.

Réactions d'hypersensibilité et anaphylaxie (LOPD)

Lors d'une étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo chez des patients atteints de la maladie de Pompe tardive, 5 % des patients (3/60) traités par Myozyme ont présenté des réactions anaphylactiques. Deux d'entre elles étaient médiées par les IgE.

Les réactions indésirables les plus graves signalées avec Myozyme lors de l'étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo, étaient des réactions anaphylactiques. Ces réactions incluaient la gêne/les douleurs thoraciques non cardiaques, la sensation de boule pharyngée et l'angioedème [consulter les sections 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité]. Les autres réactions indésirables graves rapportées incluaient un épisode de tachycardie supraventriculaire chez un seul patient.

Réactions liées à la perfusion (LOPD)

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées étaient des réactions aux perfusions. Au cours de l'étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo, des réactions aux perfusions sont survenues chez environ 28 % des patients traités par Myozyme, par rapport à 23 % des patients du groupe placebo. En majorité, ces réactions étaient d'intensité légère à modérée et ont spontanément disparu. Les réactions aux perfusions signalées par > 5 % des patients traités par Myozyme incluaient les céphalées, les nausées, l'urticaire, les vertiges, la gêne thoracique, l'hyperhidrose, les bouffées vasomotrices, l'hypertension et les vomissements.

Tableau 5 : Synthèse des réactions liées à la perfusion survenant chez au moins 5 % des patients atteints de la forme tardive dans les deux groupes de traitement

| Classification système-organe Terme préféré | Patients sous Myozyme | Patients sous placebo |
|---|--|--|
| | Nombre de patients ¹ (N = 60) n (%) | Nombre de patients ¹ (N = 30) n (%) |
| Toutes les réactions liées à la perfusion | 17 (28,3) | 7 (23,3) |
| Troubles du système nerveux | 9 (15,0) | 6 (20,0) |
| Céphalés | 5 (8,3) | 5 (16,7) |
| Vertiges | 4 (6,7) | 2 (6,7) |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | 10 (16,7) | 2 (6,7) |
| Gêne thoracique | 4 (6,7) | 0 |
| Troubles gastrointestinaux | 8 (13,3) | 3 (10,0) |
| Nausées | 5 (8,3) | 3 (10,0) |
| Vomissements | 3 (5,0) | 0 |
| Troubles cutanés et sous-cutanés | 10 (16,7) | 0 |
| Urticaire | 5 (8,3) | 0 |
| Hyperhidrose | 3 (5,0) | 0 |
| Troubles vasculaires | 3 (5,0) | 1 (3,3) |
| Bouffées vasomotrices | 3 (5,0) | 0 |

| Classification système-organe Terme préféré | Patients sous Myozyme | Patients sous placebo |
|--|--|--|
| | Nombre de patients ¹ (N = 60) n (%) | Nombre de patients ¹ (N = 30) n (%) |
| Tests et analyses | 3 (5,0) | 0 |
| Hypertension artérielle | 3 (5,0) | 0 |

¹ Les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients traités dans le groupe de l'étude. Un patient qui présente plus d'une réaction liée à la perfusion au sein d'une classification organe-système ou d'un terme préféré n'est comptabilisé qu'une seule fois dans cette classification ou ce terme. Les événements qui se produisent chez au moins 5 % des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement sont présentés; le pourcentage correspondant de patients dans l'autre groupe de traitement est présenté, ce qui peut représenter moins de 5 % des patients.

Les réactions liées à la perfusion survenues à une fréquence inférieure à 5 % chez les patients traités par Myozyme (rapportées chez un patient au moins) selon la classification système-organe MedDRA **Troubles du système nerveux** comprenaient la paresthésie, la somnolence; selon la classe **Troubles généraux et réactions au point d'administration**, la pyrexie, l'œdème localisé, la sensation de chaleur, les frissons, la gêne thoracique non cardiaque, l'œdème périphérique; selon la classe **Troubles gastro-intestinaux** le gonflement des lèvres, le prurit buccal, la dyspepsie, la gêne épigastrique, les hauts-le-cœur, la gêne gastrique, le gonflement de la langue; selon la classe **Troubles cutanés et sous-cutanés** le prurit, l'exanthème papulaire, le nodule cutané, l'exanthème maculaire, les sueurs froides, l'exanthème maculo-papulaire, l'érythème, l'exanthème, l'exanthème prurigineux, l'œdème angioneurotique, le nodule sous-cutané; selon la classe **Tests et analyses** la diminution de la saturation en oxygène; selon la classe **Troubles oculaires** l'asthénopie, le prurit oculaire; selon la classe **Troubles du système immunitaire** l'hypersensibilité; selon la classe **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** la sensation de lourdeur, les contractions musculaires; selon la classe **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** la sensation de boule pharyngée, la respiration sifflante; selon la classe **Troubles cardiaques** la tachycardie sinusale; selon la classe **Troubles auditifs et labyrinthiques** la gêne de l'oreille, le gonflement auriculaire.

Effets indésirables du traitement (LOPD)

Le tableau 6 énumère les réactions indésirables apparues après le traitement chez au moins 5 % des patients, pendant l'étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo. Les réactions indésirables rapportées ont été classées par classification système-organe et terme préféré du dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

Tableau 6 : Aperçu des effets indésirables survenant chez ≥ 5 % des patients atteints de forme tardive par groupe de traitement

| Classification système-organe Terme préféré | MYOZYME n = 60 n(%) | Placebo n = 30 n(%) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Événements indésirables | 32 (53,3) | 17 (56,7) |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | 15 (25,0) | 7 (23,3) |
| Fatigue | 3 (5,0) | 4 (13,3) |
| Gêne thoracique | 4 (6,7) | 1 (3,3) |
| Asthénie | 0 | 2 (6,7) |
| Troubles du système nerveux | 10 (16,7) | 8 (26,7) |
| Céphalés | 5 (8,3) | 6 (20,0) |
| Vertiges | 4 (6,7) | 2 (6,7) |

| | | |
|--|------------------|-----------------|
| Troubles cutanés et sous-cutanés | 13 (21,7) | 4 (13,3) |
| Urticaire | 5 (8,3) | 0 |
| Hyperhidrose | 5 (8,3) | 0 |
| Troubles gastrointestinaux | 9 (15,0) | 4 (13,3) |
| Nausées | 5 (8,3) | 3 (10,0) |
| Vomissements | 3 (5,0) | 0 |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | 8 (13,3) | 2 (6,7) |
| Contraction musculaire | 4 (6,7) | 1 (3,3) |
| Myalgie | 3 (5,0) | 1 (3,3) |
| Troubles oculaires | 6 (10,0) | 2 (6,7) |
| Cataracte | 4 (6,7) | 1 (3,3) |
| Troubles auditifs et labyrinthiques | 4 (6,7) | 2 (6,7) |
| Hypoacousie | 2 (3,3) | 2 (6,7) |
| Troubles vasculaires | 4 (6,7) | 2 (6,7) |
| Bouffées vasomotrices | 3 (5,0) | 0 |
| Tests et analyses | 4 (6,7) | 0 |
| Hypertension artérielle | 3 (5,0) | 0 |

Immunogénicité (LOPD)

Au cours de l'étude randomisée, réalisé en double insu contre placebo, tous les patients traités par Myozyme (N = 59, 100 %) dont les échantillons étaient disponibles ont développé des anticorps IgG anti-alglucosidase alpha. Les patients ont été évalués comme étant positifs aux anticorps anti-alglucosidase alpha au moyen d'un dosage immunoenzymatique (ELISA) et le test a été confirmé par radioimmunoprécipitation (RIPA) pour les anticorps IgG spécifiques à l'alglucosidase alpha. Chez tous les patients ayant développé des anticorps IgG, les anticorps sont apparus au cours des 3 premiers mois d'exposition (le délai médian avant la séroconversion était de 4 semaines) (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunogénicité).

Les patients qui ont développé des anticorps IgG anti-alglucosidase alpha ont également fait l'objet d'une évaluation de l'inhibition de l'activité enzymatique ou du captage cellulaire de l'enzyme dans des dosages *in vitro*. Aucun des 59 patients évaluables n'a été testé positif pour l'inhibition de l'activité enzymatique. Dix des 59 patients avaient un titre d'anticorps pour l'inhibition du captage ≥ 40 lors de deux mesures consécutives. Huit autres patients ont été testés positifs au moins une fois pour l'inhibition du captage, mais leur titre d'anticorps pour l'inhibition du captage n'étaient pas ≥ 40 lors l'une ou l'autre des deux mesures consécutives. Tous les autres patients ont été testés négatifs pour l'inhibition du captage cellulaire. Les patients qui étaient positifs pour l'inhibition du captage avaient généralement un pic moyen de titre IgG supérieur à celui des patients testés négatifs pour l'inhibition du captage. Parmi les 32 patients pour lesquels des échantillons pharmacocinétiques (PK) étaient évaluables, 5 patients ont été testés positifs pour l'inhibition du captage à des moments correspondant aux moments de prélèvement des échantillons PK et leur clairance moyenne était plus élevée, leur ASC moyenne était inférieure et leur Cmax moyenne était également inférieure [voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, **Pharmacocinétique**] par rapport aux autres patients.

Dix patients de l'étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo, ont subi des tests pour détecter la présence d'anticorps IgE spécifiques de l'alglucosidase alpha. Les tests ont été effectués chez les patients ayant présenté des réactions aux perfusions d'intensité modérée à sévère ou des

réactions aux perfusions récurrentes, pour lesquelles une activation des mastocytes était suspectée. Deux des 10 patients évalués ont été testés pour les anticorps IgE anti- α -glucosidase, et tous deux ont présenté des réactions anaphylactiques [voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS encadré « PRÉCAUTIONS » : RISQUE D'ANAPHYLAXIE et Réactions d'hypersensibilité dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]. Un patient ayant développé des anticorps IgE a quitté l'étude suite à une réaction anaphylactique. Les deux patients positifs aux IgE ont pu reprendre avec succès le Myozyme pendant l'étude ou après l'avoir quittée, avec un débit de perfusion plus lent et une dose de départ plus faible, et ils ont continué à recevoir le traitement sous supervision clinique étroite. Les patients qui développent des anticorps IgE à Myozyme semblent présenter un risque d'apparition de réactions aux perfusions plus élevé [voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité]. Par conséquent, ces patients doivent être surveillés de plus près pendant l'administration de Myozyme.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Maladie de Pompe infantile (IOPD) : Les événements indésirables survenus à une fréquence inférieure à 5 % chez les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (rapportés chez plus d'un patient), selon la classification système-organe MedDRA des troubles suivants :

Les **troubles du système sanguin et lymphatique** comprennent l'éosinophilie et la lymphadénite;

Les **troubles cardiaques** comprennent l'arrêt cardiaque, la cardiomyopathie hypertrophique obstructive et la tachycardie supraventriculaire;

Les **troubles congénitaux, familiaux et génétiques** comprennent le pied bot;

Les **troubles auditifs et labyrinthiques** : 25 des 39 patients de la population atteinte de la forme infantile ont subi des tests pour détecter la présence de troubles auditifs. Parmi eux, 15 patients (60 %) présentaient une perte auditive avant le traitement, alors que 10 patients ont obtenu des résultats normaux aux tests d'audition. Parmi ces 10 patients ayant une audition normale avant le traitement, 5 patients (50 %) ont obtenu des résultats anormaux aux tests auditifs à la 26^e semaine. Chez de nombreux patients, la présence d'une dysfonction de l'oreille moyenne au départ et/ou ultérieurement a compliqué l'interprétation des résultats des épreuves d'audition. Les résultats de ces tests suggèrent que la perte auditive chez les patients atteints de la maladie de Pompe est liée à la maladie elle-même et n'est pas une complication du traitement;

Les **troubles endocriniens** comprennent l'hypoparathyroïdie;

Les **troubles oculaires** comprennent la blépharite et la kératoconjonctivite sèche;

Les **troubles digestifs** comprennent l'ulcération buccale, la régurgitation de nourriture, les haut-le-cœur et l'hémorragie digestive haute;

Les **troubles généraux et les affections au point d'application d'administration** comprennent la réaction au point d'administration, les réactions liées au point de ponction du cathéter, la fatigue, la sensation de chaleur, les réactions au point de perfusion et l'œdème localisé;

Les **troubles du système immunitaire** comprennent l'hypersensibilité;

Les **infections et infestations** comprennent la bactériurie, la colite à Clostridium, l'infection oculaire, la gastroentérite à rotavirus, l'infection, l'infection des voies respiratoires inférieures, l'infection virale des voies respiratoires, l'infection cutanée, l'exanthème viral et l'infection virale des voies respiratoires supérieures;

Les **blessures, intoxications et complications liées à l'intervention** comprennent les morsures d'arthropodes;

Les **tests et analyses** comprennent les anomalies aux épreuves de stimulation acoustique, l'augmentation de l'alanine aminotransférase, l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, l'augmentation de la calcémie, la culture sanguine positive, l'augmentation de l'urémie, la perte de densité osseuse, la culture positive du pharynx, l'augmentation des polynucléaires éosinophiles, l'existence d'un rythme de galop et le ralentissement de la fréquence cardiaque;

Les **troubles métaboliques et alimentaires** comprennent le déséquilibre électrolytique, le déséquilibre hydrique, l'hypercalcémie, l'hyperuricémie, l'hypocalcémie, l'hypochlorémie, l'hypomagnésémie et l'acidose métabolique;

Les **troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** comprennent la scoliose;

Les **troubles du système nerveux** comprennent l'aréflexie, les céphalées, l'hypokinésie et les tremblements;

Les **troubles rénaux et urinaires** comprennent la dysurie, l'oligurie et la pyurie;

Les **troubles de l'appareil reproducteur et du sein** comprennent le phimosis;

Les **troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** comprennent la pneumopathie d'aspiration, l'épistaxis, l'hypercapnie, l'hypoventilation, l'hypoxie, les crépitements pulmonaires, les troubles pulmonaires, l'épanchement pleural, la congestion pulmonaire, l'acidose respiratoire, l'arrêt respiratoire, l'irritation des voies respiratoires, l'augmentation des sécrétions bronchiques et les douleurs de la trachée;

Les **troubles cutanés et sous-cutanés** comprennent l'ulcère de décubitus, la dermatite de contact, l'anomalie de la pilosité, le livedo réticulaire, les troubles de la peau et les lésions cutanées;

Les **troubles vasculaires** comprennent la pâleur.

Maladie de Pompe tardive (LOPD) : Les effets indésirables qui sont survenus à une fréquence inférieure à 5 % chez les patients traités par Myozyme rapportés chez plus d'un patient), selon la classification système-organe MedDRA des troubles suivants :

Les **troubles cardiaques** comprennent le bloc de branche gauche, le bloc de branche droit, la tachycardie sinusale, la tachycardie supraventriculaire;

Les **troubles auditifs et labyrinthiques** comprennent l'hypoacousie, la gêne de l'oreille, l'œdème auriculaire, l'acouphène;

Les **troubles oculaires** comprennent l'asthénopie, le prurit oculaire et la photophobie;

Les **troubles gastro-intestinaux** comprennent la diarrhée, le gonflement des lèvres, le prurit buccal, la distension abdominale, la dyspepsie, la gêne épigastrique, les hauts-le-cœur, la gêne gastrique, le gonflement de la langue;

Les **troubles généraux et les anomalies au point d'administration** comprennent l'œdème localisé, la pyrexie, la sensation de chaleur, l'œdème périphérique, la douleur au site de pose du cathéter, les frissons, les hématomes au point de perfusion, la paresthésie au point de perfusion, le malaise, la douleur thoracique non cardiaque;

Les **troubles du système immunitaire** comprennent l'hypersensibilité;

Les **tests et analyses** comprennent l'intervalle QT corrigé prolongé, la diminution de la saturation en oxygène;

Les **troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** comprennent les spasmes musculaires, la douleur aux extrémités, la sensation de lourdeur;

Les **troubles du système nerveux** comprennent la paresthésie, la léthargie, la somnolence;

Les **troubles rénaux et urinaires** comprennent l'hématurie, l'odeur anormale de l'urine;

Les **troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** comprennent la sensation de boule pharyngée, la respiration sifflante;

Les **troubles cutanés et sous-cutanés** comprennent le prurit, l'exanthème prurigineux, l'exanthème, exanthème papulaire, le nodule cutané, l'exanthème maculaire, les sueurs froides, l'exanthème maculo-papulaire, l'érythème, l'œdème angio-neurotique, l'anomalie de l'odeur cutanée, le nodule sous-cutané; et

Les **troubles vasculaires** comprennent les bouffées vasomotrices.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Après l'obtention de la mise sur le marché, d'autres réactions liées aux perfusions ont été rapportées pendant la période postérieure à la commercialisation par des sources internationales (y compris au cours de programmes cliniques continus), notamment : arrêt cardiaque, bradycardie, œdème angio-neurotique, œdème pharyngé, œdème périphérique/locale, douleurs abdominales, arthralgie, douleurs thoraciques, gêne thoracique, dyspnée, spasmes musculaires, fatigue et conjonctivite, syncope et somnolence. Parmi ces réactions liées aux perfusions, certaines ont été considérées comme étant sévères : arrêt cardiaque, bradycardie, douleurs thoraciques et dyspnée. D'autres réactions indésirables étaient notamment : protéinurie et syndrome néphrotique chez des patients présentant un titre d'anticorps anti-IgG élevé ($\geq 102\ 400$).

Des réactions d'hypersensibilité significatives ont été observées chez des enfants et des patients atteints de la forme tardive de la maladie traités par Myozyme. Certains patients ont été victimes de réactions anaphylactiques susceptibles de menacer leur pronostic vital, notamment de chocs anaphylactiques, dont certaines réactions étaient médiées par les IgE. Ces réactions sont généralement survenues peu de temps après le début des perfusions. Les patients présentaient de multiples signes et symptômes, principalement de nature respiratoire, cardiovasculaire, œdémateuse et/ou cutanée. Il s'agissait notamment de : bronchospasme, respiration sifflante, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, apnée, stridor, dyspnée, diminution de la saturation en oxygène, courts épisodes d'arrêt cardiaque, hypotension, bradycardie, tachycardie, cyanose, vasoconstriction, bouffées de chaleur, douleurs thoraciques, gêne thoracique, sensation de boule pharyngée, œdème angio-neurotique, œdème facial, œdème périphérique, urticaire et exanthème.

De manière générale, la prise en charge de ces réactions a consisté à interrompre temporairement et/ou définitivement la perfusion et à administrer des antihistaminiques, des corticoïdes, des fluides intraveineux et/ou de l'oxygène, selon les indications cliniques. L'administration d'adrénaline et/ou une réanimation cardiopulmonaire ont également été employées dans certains cas de réaction anaphylactique. La totalité des patients a pu se remettre de ces réactions. La majorité des patients ont continué à recevoir un traitement par Myozyme, certains sous étroite supervision clinique.

La détection précoce des signes et symptômes d'une hypersensibilité ou d'une réaction anaphylactique peut permettre une prise en charge efficace des patients et éviter les problèmes potentiellement importants ou irréversibles.

Un syndrome néphrotique a été observé chez quelques patients atteints de la maladie de Pompe traités avec l'α-glucosidase et ayant des titres d'anticorps anti-IgG élevés ($\geq 102\ 400$). Chez ces patients, la biopsie rénale correspondait à un dépôt du complexe immun. L'état des patients s'est amélioré suite à l'interruption du traitement. Il est par conséquent recommandé de procéder régulièrement à des analyses d'urine chez les patients qui présentent des titres d'anticorps anti-IgG élevés.

Des réactions récurrentes composées d'une maladie pseudo-grippale ou d'une combinaison d'événements comme de la fièvre, des frissons, des myalgies, des arthralgies, des douleurs ou de la

fatigue survenant après la fin des perfusions et durant habituellement quelques jours ont été observées chez certains patients traités par de l'αglucosidase alpha. La majorité des patients ont été de nouveau exposés avec succès à l'αglucosidase alpha en utilisant des doses plus faibles et/ou un prétraitement avec des médicaments anti-inflammatoires et/ou des corticoïdes et ont continué à bénéficier d'un traitement sous une surveillance clinique étroite.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction entre les médicaments et les comportements n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec des essais de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La maladie de Pompe est une maladie musculaire évolutive d'origine héréditaire résultant d'un déficit en alpha-glucosidase (GAA), une enzyme lysosomale qui entraîne l'accumulation de glycogène dans divers tissus, y compris les muscles squelettiques, les tissus cardiaques et respiratoires. Myozyme (αglucosidase alpha pour injection) est destiné à fournir une source exogène de GAA qui dégrade le glycogène en catalysant l'hydrolyse des liaisons glycosidiques α -1,4- et α -1,6- du glycogène des lysosomes.

10.2 Pharmacodynamique

La pharmacodynamique mesurée par l'activité de la GAA dans les tissus a montré une augmentation de l'activité de la GAA dans le muscle squelettique pendant le traitement par Myozyme à partir du début de l'étude jusqu'à la 12e semaine suivant le schéma posologique recommandé de 20 mg/kg toutes les deux semaines.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de Myozyme a été évaluée chez 13 patients atteints de la maladie de Pompe (âgés de 1 mois à 7 mois) et qui recevaient 20 mg/kg (par perfusion durant environ 4 heures) ou 40 mg/kg (par perfusion durant environ 6,5 heures) de Myozyme toutes les 2 semaines. La mesure de la concentration plasmatique de Myozyme était basée sur un dosage d'activité au moyen d'un substrat artificiel. L'exposition systémique était à peu près proportionnelle à la dose entre les doses de 20 à 40 mg/kg (voir le Tableau 7).

Tableau 7: Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± É.-T.) après une seule perfusion intraveineuse de Myozyme (AGLU01602)

| Paramètre pharmacocinétique | 20 mg/kg (n = 5) | 40 mg/kg (n = 8) |
|-------------------------------------|------------------|------------------|
| C _{max} (mcg/mL) | 162 ± 31 | 276 ± 64 |
| ASC _∞ (mcg-h/mL) | 811 ± 141 | 1781 ± 520 |
| CL (mL/h/kg) | 25 ± 4 | 24 ± 7 |
| Volume à l'état d'équilibre (mL/kg) | 96 ± 16 | 119 ± 28 |
| t _{1/2} (h) | 2,3 ± 0,4 | 2,9 ± 0,5 |

REMARQUE : À l'exception de la C_{max}, les paramètres pharmacocinétiques présentés dans ce tableau ont été estimés en comparant un modèle à deux compartiments, avec élimination du compartiment central, aux données observées.

La pharmacocinétique de Myozyme a également été évaluée dans un essai distinct (AGLU01702) chez 14 patients atteints de la maladie de Pompe infantile (âgés de 6 mois à 3,5 ans), qui recevaient ou 20 mg/kg Myozyme par perfusion de 4 heures environ et toutes les 2 semaines. Les paramètres pharmacocinétiques étaient identiques à ceux observés dans le groupe recevant 20 mg/kg au cours de l'essai portant sur des patients âgés de un à sept mois.

D'après l'analyse d'une population de 32 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe dans l'étude AGLU02704 dont l'âge variait entre 21 et 70 ans, qui avaient reçu Myozyme à raison de 20 mg/kg toutes les deux semaines, l'ASC et la C_{max} étaient identiques lors des visites aux semaines 0, 12 et 52, ce qui indique que la pharmacocinétique de l'alglucosidase alpha n'est pas fonction du temps.

Effets des anticorps sur la pharmacocinétique

La plupart des patients ayant reçu des perfusions de Myozyme avaient développé des anticorps à l'alglucosidase alpha à la 12e semaine. 19 patients sur 21 qui ont reçu un traitement par Myozyme dans les essais AGLU01602 et AGLU01702 et dont les caractéristiques pharmacocinétiques et les titres d'anticorps étaient disponibles à la semaine 12 ont développé des anticorps anti Myozyme.

Cinq patients dont le titre d'anticorps était ≥ 12 800 à la 12e semaine ont présenté une augmentation moyenne de la clairance de 50 % (entre 5 % et 90 %) entre la 1re et la 12e semaine. Les 14 autres patients dont le titre d'anticorps était < 12 800 à la 12e semaine avaient des valeurs de clairance moyenne identique pour la 1re et la 12e semaine.

Aucun élément probant n'indiquait que les anticorps IgG anti-alglucosidase alpha influent sur la pharmacocinétique. Une clairance moyenne plus élevée, une ASC moyenne plus faible et une C_{max} moyenne plus faible ont été observées chez 5 patients ayant obtenu un résultat positif à l'inhibition du captage cellulaire de l'enzyme dans l'étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo

(AGLU02704) (voir la section 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament au cours des essais cliniques, forme tardive de la maladie, Immunogénicité).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver Myozyme (alglucosidase alpha pour injection) au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. NE PAS CONGELER NI AGITER. NE PAS UTILISER MYOZYME après la date de péremption indiquée sur le flacon.

Myozyme ne contient pas d'agents de conservation. Appliquer des règles d'asepsie strictes pour la reconstitution des flacons et leur dilution dans le sac à perfusion. Diluer immédiatement les flacons reconstitués. L'administration des sacs à perfusion contenant Myozyme dilué doit débiter sans attendre (dans les trois heures). Lorsqu'une utilisation immédiate n'est pas possible, il a été démontré que Myozyme demeurerait stable physiquement et chimiquement pendant 24 heures à une température de 2 °C à 8 °C, à condition qu'une technique aseptique ait été appliquée à toutes les étapes de la reconstitution.

Placer la solution de Myozyme reconstituée et diluée à l'abri de la lumière.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Alglucosidase alpha

Nom chimique : Alpha glucosidase acide recombinante humaine

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{4490}H_{6818}N_{1197}O_{1299}S_{32}$

99 377 daltons (à l'exclusion de la masse des hydrates de carbone)

Propriétés physicochimiques : L'alglucosidase alpha est une glycoprotéine dont la masse calculée est de 99 377 daltons (à l'exclusion de la masse des hydrates de carbone). Sa séquence d'acides aminés est identique à une forme de GAA rencontrée communément chez l'homme. La protéine recombinée contient sept sites de glycosylation liés à l'asparagine.

L'alglucosidase alpha contient également 13 résidus de cystéine, dont 12 sont liés par un pont disulfure. L'alglucosidase alpha a une activité spécifique de 3 à 5 U/mg (une unité est définie comme la quantité d'activité qui entraîne l'hydrolyse de 1 μ mole de substrat synthétique par minute dans les conditions du dosage).

Formule développée :

-56 1 5
MGVRRHPPCSHRLLAVALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGSSPVLEETHPAHQQAS

6 66
RPGPRDAQAHPRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQCEARGCCYIPAKQGLQGAQM

67 84 127
GQPWCFPPSPYSYKLENLSSSEMGYTATLTRTTPPTFFPKDILTLRLDVMETENRLHFTI

128 177 188
KDPANRRYEVPLETPRVHSRAPSPLYSVFESEEPFGVIVHRQLDGRVLLNTTVAPLFFADQ

189 249
FLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPTGANLYGSHPFYLALEDGG

250 310
SAHGVFLLNSNAMDVVLQPSALSWSRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPY

311 * 334 371
WGLGFHLCRWGYSSAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMSRRDFTFNKDGFRDFPAM

372 414 432
VQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPHYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKWPWGSTAFP

433 493
DFTNPALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPYPVPGVVG

494 554
GTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYA

555 596 615
GHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFM

616 676
RNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFP

677 737
KDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPIEALGSLPPPPAAP

738 798
REPANHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKEGGAR

799 826 859
GELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQ

860 869 896
VLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDCVSLLMGEQFLVSWC-

Caractéristiques du produit

Myozyme (alglucosidase alpha pour injection) est une poudre lyophilisée stérile blanche à blanc cassé prévue pour une administration en perfusion intraveineuse. L'alglucosidase alpha est fabriquée dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) à l'aide d'un processus de culture cellulaire et de méthodes chromatographiques pour purifier l'enzyme à partir du milieu de culture cellulaire conditionné. La substance médicamenteuse alglucosidase alpha est diluée pour obtenir les bonnes concentrations de protéines et d'excipients, puis elle est filtrée. La substance médicamenteuse formulée est ensuite filtrée stérile, remplie aseptiquement dans des flacons en verre et lyophilisée pour préparer le produit pharmaceutique. Les flacons lyophilisés sont ensuite capuchonnés, étiquetés et emballés.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

La maladie de Pompe est une affection hétérogène qui varie selon l'âge d'apparition, la vitesse d'évolution de la maladie et l'étendue de l'atteinte des organes. Elle est traditionnellement décrite par les médecins comme étant soit de forme infantile, soit de forme tardive, en fonction de l'âge auquel les premiers signes et symptômes apparaissent. Sur les trois principaux essais étudiant l'efficacité de Myozyme dans le traitement de la maladie de Pompe, deux (AGLU01602 n=18 et AGLU017012 n=21) portaient sur des patients atteints de la forme traditionnellement qualifiée d'infantile, et un (AGLU02704 n=90) portait sur des patients atteints de la forme traditionnellement qualifiée de tardive.

Maladie de Pompe infantile (IOPD) :

Tableau 8: Résumé des données démographiques des patients dans les essais cliniques pour une indication précise

| N° de l'essai de l'étude | Organisation de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets d'étude (n = nombre) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|---|---|---|-----------------------------|---------------------------|--------|
| Population : maladie de Pompe infantile | | | | | |
| AGLU01602 | Étude randomisée, multicentrique et ouverte portant sur l'innocuité, l'efficacité, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'établissement des doses de MYOZYME | MYOZYME; 20 mg/kg/une semaine sur deux, ou 40 mg/kg/une semaine sur deux; IV; 52 semaines | 18 | 4,6 mois (1,2 à 6,1 mois) | 11H/7F |

| | | | | | |
|-----------|--|--|----|-----------------------------|---------|
| AGLU01702 | Étude multicentrique et ouverte portant sur l'innocuité, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de MYOZYME | MYOZYME; 20 mg/kg une semaine sur deux; IV; les patients ont reçu au moins 1 perfusion et au plus 85 perfusions (jusqu'à 168 semaines de traitement) | 21 | 15,7 mois (3,7 à 43,1 mois) | 10H/11F |
|-----------|--|--|----|-----------------------------|---------|

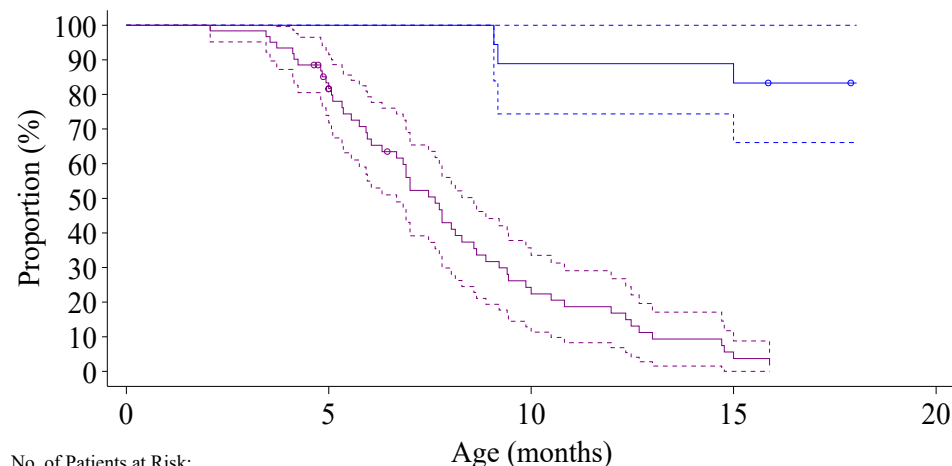
L'innocuité et l'efficacité de Myozyme (alglucosidase alpha pour injection) ont été évaluées dans le cadre d'un essai clinique pivot, randomisé, ouvert, avec sujets témoins historiques (AGLU01602) mené auprès de 18 patients atteints de la forme infantile âgés de 6 mois ou moins au début du traitement. Aucun des patients n'avait jusqu'alors bénéficié d'une enzymothérapie substitutive. Les patients ont reçu 20 mg/kg ou 40 mg/kg de Myozyme toutes les deux semaines au cours d'une période de 52 semaines.

L'objectif principal de l'étude pivot était de déterminer la proportion de patients vivants et sans ventilation assistée efficace à l'âge de 18 mois par rapport à la survie à l'âge de 18 mois au sein d'une cohorte historique de patients atteints de la maladie de Pompe ne recevant pas de traitement. Après 52 semaines, les patients traités par Myozyme bénéficiaient d'une survie sans ventilation assistée efficace prolongée par rapport à la survie au sein de la cohorte historique non traitée. Voir le Tableau 9 et la **Figure 1**.

Tableau 9: Principal paramètre d'efficacité chez les patients atteints de la forme infantile (AGLU01602)

| Proportion de patients traités vivants sans ventilation assistée efficace à l'âge de 18 mois | | | | |
|--|-----------------------------------|--|--|--|
| Dose | N | Patients vivants sans ventilation assistée efficace | Patients ignorés¹ | Estimation de la proportion et IC de 95 %² |
| Ensemble | 18 | 13 | 2 | 83,3 % (66,1, 100) |
| 20 mg/kg | 9 | 8 | 0 | 88,9 % (68,4, 100) |
| 40 mg/kg | 9 | 5 | 2 | 77,8 % (50,6, 100) |
| Proportion de patients vivants à l'âge de 18 mois chez les sujets témoins historiques | | | | |
| N | Nombre de patients vivants | | Estimation de la proportion et IC de 95 %³ | |
| 61 | 1 | | 1,9 % (0,0, 5,5) | |
| 1 Les patients dont l'âge était inférieur à 18 mois après les 52 semaines de traitement par MYOZYME ont été ignorés dans l'analyse | | | | |
| 2 Analyse Kaplan-Meier du temps écoulé avant le recours à la ventilation assistée efficace ou le décès | | | | |
| 3 Analyse Kaplan-Meier du temps de survie | | | | |

Figure 1 : Estimation de Kaplan-Meier du temps écoulé avant le recours à la ventilation assistée efficace ou le décès chez les patients atteints de la forme infantile (AGLU01602)



No. of Patients at Risk:

AGLU01602:18
Historical: 61 60 59 51 38 29 22 17 16 11 9 5 4 15 1

Legend: AGLU01602: Invasive Vent-Free Survival — Product-Limit Estimate Curve ** Censored Observations -- 95% Confidence Intervals
AGLU01602 Reference Population: Survival — Product-Limit Estimate Curve ** Censored Observations -- 95% Confidence Intervals

Note: AGLU01602 results are based on analysis using the failure date for the Alive and Free of Invasive Ventilation at 18 Months of Age endpc

Y:\POMPES\AGLU01602\PROGRAMS\OUTPUT\FDA UPDATE\F INV VENT A OVERLAY ISE CGMS.

10:11/29JUN05

Les risques relatifs, les intervalles de confiance de 95 % pour les risques relatifs et les valeurs p sont indiqués au Tableau 10. Ces résultats prouvent que le traitement par Myozyme présente un avantage constant (rapport de risque < 1) par rapport aux sujets témoins historiques. Ces résultats comprennent des informations obtenues jusqu'à la fin de l'étude.

Tableau 10: Résultats de l'étude AGLU01602 (patients atteints de la forme infantile) obtenus au moyen du modèle de régression de Cox

| Patients traités | Sujets témoins historiques | Critère | Risque relatif des effets du traitement | Intervalle de confiance de 95 % | valeur p |
|--|----------------------------|---|---|---------------------------------|----------|
| N = 18 | N = 61 | Survie | 0,01 | (0,00, 0,10) | < 0,0001 |
| | | Survie sans ventilation assistée efficace | 0,08 | (0,03, 0,21) | < 0,0001 |
| | | Survie sans ventilation assistée | 0,12 | (0,05, 0,29) | < 0,0001 |
| Remarque : Les résultats proviennent d'une analyse de régression des risques proportionnels de Cox qui | | | | | |

intègre le traitement comme covariable variant en fonction du temps ainsi que l'âge au moment du diagnostic et de l'apparition des symptômes. Les résultats concernant la survie sans ventilation assistée efficace et la survie sans ventilation assistée donnent une estimation très conservatrice de l'effet du traitement par MYOZYME, car seuls les décès peuvent être utilisés comme critère dans le groupe de sujets témoins historiques non traités.

Un second essai clinique ouvert (AGLU01702) a également évalué l'innocuité et l'efficacité de Myozyme chez 21 patients atteints de la maladie de Pompe infantile dont l'âge variait de 3,7 mois à 43,1 mois au moment de l'instauration du traitement. Les patients ont reçu 20 mg/kg de Myozyme toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Les patients ont reçu au moins 1 perfusion et au plus 85 perfusions (jusqu'à 168 semaines de traitement) de Myozyme. Le principal critère d'efficacité était la survie des patients pendant toute la durée du traitement avec Myozyme. Quinze patients étaient en vie au moment de l'arrêt ou à la fin de l'étude. Aucun des décès n'était lié au traitement avec Myozyme selon les chercheurs de l'étude. L'estimation de probabilité de survie de Kaplan-Meier était de 76,2 % à la 52e semaine et de 71,1 % à la 104e semaine, et l'estimation binomiale de la survie à la fin de l'étude était de 71,4 %.

Le Tableau 11 récapitule les résultats du temps de survie pour les 21 patients traités dans l'étude AGLU01702 par rapport au groupe de sujets témoins historiques non traités, obtenus au moyen du modèle de Cox de régression proportionnelle du risque. Dans cette analyse, il est apparu que Myozyme réduisait le risque de décès de 79 %

Tableau 11 : Résultats de l'étude AGLU01702 (patients atteints de la forme infantile) obtenus au moyen du modèle de régression de Cox

| Patients traités | Sujets témoins historiques | Critère | Risque relatif des effets du traitement | Intervalle de confiance de 95 % | valeur p |
|--|----------------------------|---------|---|---------------------------------|----------|
| N = 21 | N = 84 | Survie | 0,209 | (0,083, 0,524) | 0,0009 |
| Remarque : Les résultats proviennent d'une analyse de régression des risques proportionnels de Cox qui intègre le traitement comme covariable variant en fonction du temps ainsi que l'âge au moment du diagnostic et de l'apparition des symptômes. | | | | | |

Les bénéfices cliniques de Myozyme chez les patients sous ventilation assistée n'ont pas été clairement établis. Au cours des 12 premiers mois de traitement, 3 des 18 patients traités par Myozyme dans l'étude AGLU01602 ont eu besoin d'une ventilation assistée efficace et aucun décès n'est survenu. Lors de la poursuite du traitement au-delà de 12 mois, quatre autres patients ont nécessité une ventilation assistée efficace après avoir reçu Myozyme pendant 13 à 18 mois; deux de ces quatre patients sont décédés après le 14e et le 25e mois de traitement et après 11 jours et 7,5 mois sous ventilation assistée efficace, respectivement. Au terme de 52 semaines de traitement avec Myozyme dans l'étude AGLU01702, le taux de survie sans ventilation assistée pour 16 patients qui étaient sans ventilation assistée efficace au départ était de 62,5 % (IC de 95 % [35,4; 84,8]). Parmi ces patients, quatre sont décédés avant la 52e semaine et deux ont dû être placés sous ventilation assistée. Au cours

des 52 semaines suivantes, un autre de ces patients est décédé, un patient a dû être placé sous ventilation assistée et un patient a quitté l'étude. Le taux de survie sans ventilation était donc de 46,7 % à la 104e semaine et de 43,8 % à la fin de l'étude.

D'autres paramètres d'efficacité, comprenant la fonction motrice, l'état cardiaque et la croissance, ont été évalués au cours des études AGLU01602 et AGLU01702. Ces mesures paramétriques incluaient des évaluations après levée d'insu de la fonction motrice à l'aide de l'échelle d'évaluation de la fonction motrice du nourrisson « *Alberta Infant Motor Scale* » (AIMS) (AGLU01602 et AGLU01702) et/ou de l'échelle d'évaluation du développement moteur « *Peabody Development Motor Scale* » (PDMS-2) (AGLU01702 uniquement). L'AIMS offre une mesure de la performance motrice du nourrisson au moyen de l'évaluation de la maturation motrice des bébés jusqu'à l'âge de 18 mois et a été validée par comparaison avec des bébés normaux et en bonne santé. L'échelle PDMS-2 (Folio, 2000, *Peabody Developmental Motor Scales: 2nd Edition*), qui mesure les compétences motrices globales et fines chez le nouveau-né jusqu'à l'enfant de six ans, a été principalement utilisée chez les patients âgés de plus de 18 mois. Les indices échocardiographiques de cardiomyopathie ont été mesurés comme une modification de la masse ventriculaire gauche (MVG). La croissance a été estimée constante ou supérieure si les percentiles du poids et de la taille ajustés pour l'âge et le sexe des patients (les percentiles ont été calculé au moyen des courbes de croissance du CDC/NCHS; Kuczumarski, 2000, *Advance data from vital and health statistics; no. 314*) avaient augmenté et/ou étaient restés au-dessus du troisième percentile pendant le traitement.

Fonction motrice

Dans l'étude AGLU01602, des gains de la fonction motrice évalués par l'échelle AIMS ont été constatés chez 13 patients. Chez la majorité des patients, la fonction motrice était fortement en retard par rapport à des nourrissons normaux d'âge comparable. L'effet continu du traitement par Myozyme sur la fonction motrice n'est pas connu. Deux patients sur neuf qui présentaient un gain de la fonction motrice après 12 mois de traitement par Myozyme et qui faisaient l'objet d'un suivi ont fini par régresser en dépit du traitement en cours.

Étant donné la grande disparité des âges au début du traitement lors de l'étude AGLU01702 (de 3,7 à 43,1 mois), deux instruments ont été utilisés pour évaluer la fonction motrice. Treize des 21 patients (61,9 %) avaient des gains mesurables aux épreuves administrées (compétences motrices globales et fines AIMS et/ou PDMS-2), établis par l'augmentation des scores bruts et des scores pour un âge équivalent par rapport au départ. Les autres patients (8 sur 21, 38,9 %) n'ont bénéficié d'aucun gain mesurable lors de ces évaluations de la motricité.

Maladie de Pompe tardive (LOPD) :

Tableau 12: Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans une indication spécifique

| N° de l'essai de l'étude | Organisation de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets d'étude (n = nombre) | Âge moyen (tranche) | Sexe |
|---------------------------------------|--|--|-----------------------------|----------------------------|---------|
| Population : maladie de Pompe tardive | | | | | |
| AGLU02704 | Étude randomisée, multicentrique, internationale, à double insu, contrôlée par placebo, portant sur l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de MYOZYME | Myozyme ou placebo; 20 mg/kg une semaine sur deux; IV; 78 semaines | Myozyme : 60 | 45,3 ans (15,9 à 70,0 ans) | 34H/26F |
| | | | Placebo : 30 | 42,6 ans (10,1 à 68,4 ans) | 11H/19F |

L'innocuité et l'efficacité de Myozyme ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (AGLU02704), menée auprès de 90 patients (45 hommes et 45 femmes) atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, dont l'âge variait entre 10 et 70 ans au début du traitement. Aucun patient n'avait déjà reçu de traitement enzymatique substitutif. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 et ont reçu 20 mg/kg de Myozyme (n=60) ou un placebo (n=30) toutes les deux semaines pendant 78 semaines (18 mois). Avant le début du traitement, tous les patients étaient ambulatoires (certains avaient besoin de dispositifs d'aide à la marche), ils ne nécessitaient pas d'assistance ventilatoire effractive ou non effractive pendant la veille en position assise et le dos droit, et leur capacité vitale forcée (CVF) était comprise entre 30 et 79 % de la valeur prévue en position assise. L'étude excluait les patients qui n'étaient pas capables de parcourir 40 mètres en marchant pendant 6 minutes ou de réaliser les tests des fonction pulmonaire et musculaire nécessaires.

Au total, 81 patients sur 90 ont suivi l'étude jusqu'à son terme. Parmi les 9 patients qui ont interrompu leur participation, 5 faisaient partie du groupe Myozyme et 4 du groupe placebo. Trois patients ont quitté l'étude en raison d'un événement indésirable, 1 patient du groupe Myozyme est décédé pendant l'étude des suites de raisons jugées non liées à la prise de Myozyme par le chercheur de l'étude, 4 patients ont quitté l'étude afin de continuer leur traitement avec un produit disponible dans le commerce et 1 patient a quitté l'étude pour des raisons personnelles. Parmi les 3 patients qui ont quitté l'étude en raison d'événements indésirables, 2 étaient dans le groupe de traitement par Myozyme et 1 était dans le groupe placebo.

Les évaluations du paramètre d'efficacité co-principal reposaient sur la distance parcourue à la marche (mètres) en 6 minutes (test de marche de 6 minutes, TM6) et le % de CVF prévu en position assise.

Le changement total par rapport aux valeurs avant traitement a été examiné pendant toute la durée de l'étude au moyen d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA).

Après 78 semaines, les patients traités par Myozyme bénéficiaient d'une stabilisation de la fonction pulmonaire mesurée par le % de CVF prévu et l'amélioration de la distance parcourue en marchant mesurée par le TM6 par rapport aux patients traités avec un placebo (Tableau 13). L'estimation du % de

CVF moyenne prévu a augmenté de 1,20 % pour les patients traités par MYOZYME et a diminué de 2,20 % pour les patients traités par placebo. L'estimation de la distance moyenne parcourue en 6 minutes a augmenté de 25,13 mètres pour les patients traités par Myozyme et a diminué de 2,99 mètres pour les patients traités par placebo. Cependant, il convient de noter que chez trois patients traités par Myozyme sur les 4 ayant obtenu des performances élevées, l'amélioration de la distance moyenne parcourue en marchant lors du TM6 semble supérieure aux attentes (194 mètres).

Tableau 13: Changement des paramètres d'efficacité pour le groupe placebo dans l'étude sur les patients atteints de la forme tardive (AGLU02704)

| | | MYOZYME (N=60) | Placebo (N = 30) |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| Capacité vitale forcée (pourcentage prévu par rapport à la normale) | | | |
| Base de référence avant traitement | Moyenne ± é.t. | 55,43 ± 14,44 | 53,00 ± 15,66 |
| 78e semaine/Dernière observation | Moyenne ± é.t. | 56,67 ± 16,17 | 50,70 ± 14,88 |
| Estimation du changement entre la base de référence et la 78e semaine/Dernière observation (ANCOVA) | Moyenne (IC à 95 %) | 1,20* (-0,16, 2,57) | -2,20* (-4,12, -0,28) |
| Estimation de la différence du changement entre les groupes, de la base de référence à la 78e semaine / Dernière observation (ANCOVA) | Moyenne (IC à 95 %) valeur p | 3,40* (1,03, 5,77) 0,0055 | |
| Distance parcourue au test de marche de 6 minutes (mètres) | | | |
| Base de référence avant traitement | Moyenne ± é.t. | 332,20 ± 126,69 | 317,93 ± 132,29 |
| 78e semaine/Dernière observation | Moyenne ± é.t. | 357,85 ± 141,32 | 313,07 ± 144,69 |
| Estimation du changement entre la base de référence et la 78e semaine/Dernière observation (ANCOVA) | Moyenne (IC à 95 %) | 25,13* (10,07, 40,19) | -2,99* (-24,16, 18,18) |
| Estimation de la différence du changement entre les groupes, de la base de référence à la 78e semaine / Dernière observation (ANCOVA) | Moyenne (IC à 95 %) valeur p | 28,12* (2,07, 54,17) 0,0347 | |

* Les estimations sont basées sur ANCOVA, avec ajustement pour les strates de randomisation et l'observation en base de référence

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est exigée dans le cas de ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Une étude pharmacologique d'innocuité réalisée chez le chien pour évaluer les effets de l'α-glucosidase sur le système cardiovasculaire et pulmonaire n'a révélé aucun effet clinique sur les plans de l'électrocardiogramme, de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire et de la pression artérielle.

Une étude de toxicité à doses répétées de 4 semaines a été menée chez des souris à des doses de 1, 10 et 100 mg/kg administrées par voie intraveineuse une fois par semaine. Une léthargie légère et une légère élévation des enzymes hépatiques ont été observées chez quelques animaux à raison de 100 mg/kg/semaine. Par conséquent, la dose sans effet indésirable observé (DSENO) a été considérée comme étant de 100 mg/kg/semaine.

Deux études de toxicité à doses répétées de 4 semaines ont également été menées chez les rats, une étude dans laquelle de l'α-glucosidase a été administrée par voie intraveineuse à des doses de 1, 10 et 100 mg/kg une fois par semaine, et une deuxième étude dans laquelle de l'α-glucosidase a été administrée par voie intraveineuse à des doses de 1, 5, 10 et 50 mg/kg une fois par semaine. Des réactions d'hypersensibilité (réponses anaphylactiques) ont été observées chez plusieurs rats à toutes les doses testées, même après le prétraitement à la diphenhydramine, dans les deux études. Des décès résultant de réactions d'hypersensibilité ont été observés à des doses ≥ 10 mg/kg. De plus, une diminution et une augmentation du poids corporel liées à la dose ont été observées chez les mâles à des doses ≥ 10 mg/kg dans la première étude. Des lésions indésirables de l'estomac ont également été observées à toutes les doses dans la deuxième étude. Étant donné que des effets indésirables ont été observés à toutes les doses testées, la DSENO pour la toxicité générale de l'α-glucosidase chez les rats n'a pu être déterminée.

Une étude de toxicité à doses répétées de 26 semaines a été menée chez des singes Cynomolgus à des doses de 4, 20 ou 100 mg/kg d'α-glucosidase alpha administrées par perfusion IV une fois toutes les deux semaines. Aucun effet indésirable lié à l'α-glucosidase alpha n'a été observé et, par conséquent, la DSENO était de 100 mg/kg toutes les deux semaines.

Une étude complémentaire de toxicité à doses répétées de 13 semaines a été menée chez des singes Cynomolgus à des doses de 200 mg/kg d'α-glucosidase alpha administrées par perfusion IV une fois toutes les deux semaines. Aucun effet indésirable lié à l'α-glucosidase alpha n'a été observé et, par conséquent, la DSENO était de 200 mg/kg toutes les deux semaines.

Cancérogénicité :

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer le potentiel carcinogène de l'α-glucosidase alpha.

Génotoxicité :

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer le potentiel génotoxique de l'α-glucosidase alpha.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce a été menée auprès des souris dont les mâles et les femelles ont reçu de l'α-glucosidase par voie intraveineuse à des doses de 10, 20 ou 40 mg/kg tous les deux jours. Les mâles ont reçu ces doses sur une période de 9 semaines avant le sacrifice. Les femelles ont reçu des doses pendant au moins 14 jours avant l'accouplement, tout au long de la période d'accouplement et jusqu'au 7^{ème} ou 8^{ème} jour de la gestation. La diphenhydramine a été reçue à partir du 7^e jour d'administration. Trois morts inattendues sont survenues au cours de l'étude. La cause du décès de 2 souris a été attribuée à une réaction de type anaphylactique, le troisième décès a été attribué à des facteurs indéterminés. Une diminution de la numération des spermatozoïdes de l'épididyme dans les groupes posologiques de 20 et 40 mg/kg et une augmentation des anomalies morphologiques des spermatozoïdes dans le groupe posologique de 40 mg/kg ont également été observées. La DSENO pour les effets paternels et maternels n'a pas pu être identifiée d'après les observations cliniques de type anaphylactique constatées à toutes les doses. D'après les données de la section césarienne, la DSENO pour la viabilité embryonnaire était de 40 mg/kg tous les deux jours. Des diminutions de l'indice de fertilité dans tous les groupes (y compris les témoins) ont été observées et peuvent être attribuées à l'excipient ou à l'administration de diphenhydramine. Les résultats n'étaient pas cohérents avec les autres études portant sur la fertilité.

Une étude complémentaire sur la fertilité des femelles et le développement embryonnaire précoce a été menée auprès de souris chez qui des femelles ont reçu de l'α-glucosidase par voie intraveineuse à des doses de 10, 20 et 40 mg/kg tous les deux jours au moins pendant 14 jours avant l'accouplement, tout au long de la période d'accouplement et jusqu'au 7^{ème} ou 8^{ème} jour de gestation. Les souris femelles traitées étaient associées à des mâles non traités pendant la période d'accouplement. La diphenhydramine a été reçue à partir du 7^e jour d'administration. Une femelle du groupe recevant la dose de 40 mg/kg a été retrouvée morte, et la cause du décès n'a pas été déterminée. Pendant la gestation, une hyperactivité et une silhouette voûtée ont été observées et ont été associées au traitement à la diphenhydramine. La DSENO relative aux indices de fertilité chez la femelle et à la viabilité des embryons était de 40 mg/kg tous les deux jours.

Une étude de toxicité sur le développement embryofœtal a été menée chez des souris à accouplement daté dans le temps à des doses de 10, 20 ou 40 mg/kg d'α-glucosidase alpha administrées quotidiennement par injection intraveineuse du jour 6 au jour 15 de la gestation. Aucune toxicité maternelle liée à l'α-glucosidase alpha ni aucun effet indésirable sur le développement embryofœtal, y compris aucune malformation externe, des tissus mous ou du squelette liée à l'α-glucosidase alpha n'ont été observés chez les fœtus. Ainsi, la DSENO relative à la toxicité chez la femelle et les effets sur le développement embryofœtal était de 40 mg/kg/jour.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **MYOZYME**[®]

Alglucosidase alpha pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Myozyme** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout au sujet de 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 **Myozyme**.

Mises en garde et précautions importantes

N'utilisez pas Myozyme si vous êtes gravement allergique à l'alglucosidase alpha ou à l'un des composants du produit.

Si vous êtes traité(e) par Myozyme, il est possible que vous manifestiez une réaction liée aux perfusions. définie comme tout effet secondaire lié qui survient durant la perfusion ou au cours des deux heures qui suivent la perfusion. Des cas de réactions allergiques menaçant le pronostic vital, y compris de choc anaphylactique, ont été observés chez les patients lors des perfusions de Myozyme. Lors de l'administration de Myozyme, prévoir des mesures d'assistance médicale appropriées en raison du risque de réactions sévères aux perfusions.

Les personnes atteintes d'une maladie sous-jacente aiguë (p. ex. : fièvre, pneumonie ou septicémie [infection sévère], respiration sifflante/difficulté à respirer, insuffisance cardiaque) au moment de la perfusion de Myozyme semblent présenter un risque plus élevé de réaction aux perfusions. Il est important de tenir compte de votre état clinique avant l'administration de Myozyme.

Des précautions doivent être prises lors d'une anesthésie générale chez les personnes atteintes de la maladie de Pompe infantile. Des cas d'arrêt cardiaque peropératoire suivant une induction anesthésique dans le cadre d'interventions effractives ont été rapportés; certains d'entre eux ont été fatals. Une grave cardiomyopathie hypertrophique chez une personne atteinte de la maladie de Pompe infantile augmente le risque de complications lors d'une anesthésie générale.

Chez les patients atteints de la maladie de Pompe infantile et présentant des problèmes cardiaques ou respiratoires, il y a un risque que ces problèmes s'aggravent après l'administration de Myozyme, et leur état peut exiger une surveillance additionnelle.

Pourquoi Myozyme est-il utilisé?

- Myozyme est un médicament indiqué chez les patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en GAA). Myozyme est utilisé chez les adultes, les enfants et les adolescents pour lesquels un diagnostic de maladie de Pompe a été confirmé.

Comment Myozyme agit-il?

Les personnes atteintes de la maladie de Pompe ont des taux faibles d'une enzyme appelée α -glucosidase. Cette enzyme aide l'organisme à contrôler les taux de glycogène (un type de glucide). Le glycogène apporte de l'énergie à l'organisme, mais dans la maladie de Pompe, son taux peut être trop élevé. Dans le cas de la maladie de Pompe, le glycogène s'accumule dans divers tissus, surtout dans ceux des muscles cardiaques, respiratoires et squelettiques, ce qui entraîne le développement d'une cardiomyopathie et une faiblesse musculaire croissante, y compris une altération de la fonction respiratoire.

Myozyme est une enzyme artificielle appelée α -glucosidase alpha, qui est capable de remplacer l'enzyme naturelle déficiente dans la maladie de Pompe.

Quels sont les ingrédients dans Myozyme?

Ingrédient médicamenteux : α -glucosidase alpha

Ingrédients non médicamenteux : Ingrédients non médicamenteux : mannitol, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 80.

Myozyme est disponible sous les formes posologiques suivantes :

MYOZYME® 50 mg se présente sous forme de lyophilisat stérile pour perfusion intraveineuse à reconstituer.

Ne prenez pas Myozyme si :

- Vous avez des allergies au médicament, à ses ingrédients ou à l'un des composants de son contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Myozyme, 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 une grave maladie sous-jacente
- Vous avez besoin d'une anesthésie générale pour l'insertion d'un cathéter veineux central
- Vous avez présenté des réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques sévères à l'administration de Myozyme;
- Vous avez déjà eu une réaction à une perfusion

- Vous risquez une infection pulmonaire en raison des effets de la maladie sur les muscles respiratoires
- En cas d'hypertrophie du coeur sous-jacente
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir ou si vous allaitez
- Vous avez plus de 65 ans

Autres mises en garde à connaître :

Vous pourriez vous sentir somnolent pendant ou après votre perfusion de Myozyme. Soyez prudent lorsque vous conduisez ou utilisez d'autres machines après votre perfusion.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

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

Aucune étude formelle n'a été menée sur les interactions. Si vous prenez d'autres médicaments, veuillez informer votre médecin, y compris des compléments alimentaires ou à base de plantes, étant donné le risque que ceux-ci entravent le captage de l'α-glucosidase.

Comment prendre Myozyme :

Vous devrez prendre Myozyme sous la supervision d'un médecin qui connaît bien la maladie de Pompe.

La dose que vous recevez dépend de votre poids corporel. Myozyme devrait vous être administré par voie intraveineuse.

Les doses doivent être administrées de façon progressive. Il est recommandé que la dose initiale soit de 1 mg/kg/h, et de l'augmenter progressivement, en l'absence de réaction liée à la perfusion, jusqu'à un maximum de 7 mg/kg/h.

Vous pourriez être exposé à un risque accru de réaction liée à la perfusion si vous recevez Myozyme à une dose ou à un débit de perfusion plus élevé que recommandé. Si vous présentez des réactions comme celles énumérées dans le tableau des effets secondaires graves ci-dessous, vous devez en informer immédiatement votre médecin.

Dose habituelle :

La posologie recommandée de Myozyme est une dose de 20 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse.

Surdosage :

Il n'existe aucune donnée concernant un surdosage de Myozyme pour des doses pouvant atteindre 40 mg/kg de poids corporel. Les réactions liées à la perfusion sont plus susceptibles de se produire à des doses plus élevées.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de Myozyme, communiquez immédiatement avec 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 avez manqué une perfusion de Myozyme, veuillez communiquer avec votre médecin. Il est important que vous receviez vos perfusions à intervalles réguliers. La dose mensuelle totale doit demeurer essentiellement la même.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés Myozyme?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Myozyme. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires se sont principalement manifestés pendant ou peu de temps après l'administration du médicament (« effets liés à la perfusion »). Certains de ces effets secondaires liés à la perfusion se sont aggravés. Si vous présentez la moindre réaction de cette nature, veuillez **en informer immédiatement votre médecin**. Quel que soit le pré-traitement que vous avez reçu, il sera peut-être nécessaire de ralentir ou d'arrêter votre perfusion et vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments pour traiter une réaction allergique.

Les réactions à la perfusion les plus significatives comprenaient des réactions allergiques et un choc allergique à Myozyme. D'autres réactions sévères liées aux perfusions comprenaient l'urticaire, les bruits respiratoires anormaux, l'accélération de la fréquence cardiaque, la difficulté à respirer, l'accélération de la respiration, le gonflement autour des yeux, l'élévation de la pression sanguine, la diminution de la concentration en oxygène dans le sang, et la fièvre, la crise cardiaque, les douleurs thoraciques, les douleurs abdominales, la diminution de la pression sanguine, l'essoufflement.

Certains patients ont présenté des effets secondaires liés à la perfusion sous la forme de symptômes pseudo-grippaux ou d'une combinaison d'événements comme de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires, des douleurs articulaires, des douleurs ou de la fatigue qui se sont prolongés pendant quelques jours après la fin de la perfusion.

De plus, des patients ont aussi présenté les effets secondaires sans gravité suivants :

toux, réaction au site de perfusion comprenant douleur et ecchymoses, sentiment d'inconfort, démangeaisons, nausées, vomissements, emphysèmes secs, constipation, ballonnements gastriques, indigestion, incapacité à dormir, agitation, irritabilité, nervosité, tremblements, maux de tête, sensation de picotements, manque d'énergie, somnolence, bourdonnements dans les oreilles et sang dans l'urine.

| Effets secondaires graves (réactions liées à la perfusion), fréquence à laquelle ils surviennent et mesures à prendre | |
|---|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé |
| COURANT (survenu chez ≥ 5 % des patients) | |
| fièvre, diminution de la concentration en oxygène dans le sang, urticaire, bouffées de chaleur, accélération de la fréquence cardiaque, exanthème, tremblements, diminution de la pression artérielle, augmentation de la pression artérielle, toux, accélération de la respiration, agitation, irritabilité, vomissements, gêne thoracique, sensation de brûlure | ✓ |
| PEU FRÉQUENT (survenu chez < 5 % des patients) | |
| transpiration abondante, marbrures, démangeaisons, exanthème, fièvre, pâleur, cyanose, nervosité, hauts-le-cœur, tremblements, douleur thoracique, sensation de boule pharyngée, gonflement de la langue | ✓ |
| FRÉQUENCE INCONNUE | |
| évanouissement | ✓ |

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.

Si vous choisissez l'administration de Myozyme au moyen d'un cathéter central, discutez avec votre médecin des complications potentielles lors de l'utilisation de ce type de système d'administration.

Signalement 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
- 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.

Conservation :

Conservez Myozyme au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C. NE PAS CONGELER NI AGITER. NE PAS UTILISER Myozyme après la date de péremption indiquée sur le flacon.

Il est recommandé d'utiliser immédiatement Myozyme après l'avoir mélangé à de l'eau stérile. Toutefois, il est possible de le conserver pendant 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et dans le noir.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants

Registre sur la maladie de Pompe

Sanofi informe tous les patients atteints de la maladie de Pompe de l'existence d'un registre établi dans le but d'acquérir une meilleure compréhension de la variabilité et de l'évolution de la maladie et de poursuivre la surveillance et l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des traitements par Myozyme. Tous les patients sont encouragés à participer et sont informés que leur participation peut entraîner un suivi à long terme. Des renseignements sur le programme du registre sont disponibles sur Internet à l'adresse www.pomperegistry.com ou par téléphone au 1-800-745-4447 (en anglais seulement).

Pour en savoir davantage au sujet de Myozyme:

- Communiquez 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.

Ce dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision: 17 mai 2024