

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

Pr **ELAPRASE^{MD}**

idursulfase pour injection

Formule concentrée de 2 mg/mL à diluer en solution pour perfusion intraveineuse

Enzymothérapie de remplacement

Takeda Canada Inc.
22 rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto, Ontario M5H 4E3

Date d'approbation initiale :
13 juin 2007

Date de révision :
11 février 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 243289

ELAPRASE^{MD} et le logo ELAPRASE^{MD} sont des marques de commerce déposées de Shire Human Genetic Therapies, Inc. TAKEDA^{MC} et le logo TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune.

TABLE DES MATIÈRES

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Administration.....	5
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
8.1 Populations particulières.....	8
8.1.1 Femmes enceintes	8
8.1.2 Femmes qui allaitent.....	9
8.1.3 Enfants.....	9
8.1.4 Personnes âgées.....	9
8.1.5 Patients présentant une délétion complète ou un génotype avec grand réarrangement génétique.....	9
9 EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
9.1 Aperçu des effets indésirables	9
9.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	9
9.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques.....	16
9.4 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	16
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
10.1 Aperçu.....	17
10.2 Interactions médicament-médicament.....	17
10.3 Interactions médicament-aliment.....	17
10.4 Interactions médicament-plante médicinale	17
10.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	17
11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
11.1 Mode d'action	17

11.2	Pharmacodynamique	18
11.3	Pharmacocinétique	19
12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	21
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
14	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
15	ESSAIS CLINIQUES.....	23
15.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	23
15.2	Résultats des études.....	24
15.3	Études comparatives de biodisponibilité.....	28
17	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ELAPRASE (idursulfase) est indiqué comme :

- Enzymothérapie de remplacement de longue durée chez les patients atteints du syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose II, [MPS II]).

2 CONTRE-INDICATIONS

- ELAPRASE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa formulation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.
- Toute remise en route du traitement par ELAPRASE chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à ce médicament est laissée à la discrétion du professionnel de la santé une fois que les symptômes ont été traités avec succès.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Risque de réactions d'hypersensibilité : Chez certains patients traités par ELAPRASE, on a observé, jusqu'à plusieurs années après l'initiation du traitement, des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques qui pourraient potentiellement mettre la vie en péril.
- Les patients dont la fonction respiratoire est affaiblie, ou qui souffrent d'une atteinte respiratoire aiguë courent le risque possible d'exacerber gravement leur problème respiratoire en raison des réactions liées à la perfusion. Ces patients ont besoin d'une surveillance supplémentaire. On a observé, jusqu'à 24 heures après une réaction initiale, des symptômes et des signes de réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques tardives à la suite de l'administration d'ELAPRASE. S'il survient une réaction anaphylactoïde/anaphylactique, on doit immédiatement suspendre la perfusion d'ELAPRASE et instaurer le traitement et la surveillance appropriés, suivant les normes médicales en vigueur pour les traitements d'urgence. Les patients ayant des réactions anaphylactoïdes graves ou réfractaires peuvent devoir demeurer en observation durant une période prolongée.
- En raison de la possibilité de réactions graves liées à la perfusion, il faut prévoir des mesures de soutien médical adéquates lors de l'administration d'ELAPRASE.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- ELAPRASE doit être utilisé sous la supervision d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé d'expérience.
- Il est possible de réduire la vitesse de perfusion et/ou de suspendre la perfusion temporairement selon l'évaluation clinique du professionnel de la santé si des réactions attribuables à la perfusion surviennent (voir la rubrique **Administration**).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

On administre ELAPRASE à raison de 0,5 mg/kg de poids corporel chaque semaine par perfusion intraveineuse.

4.3 Administration

Il est possible de perfuser le volume total sur une période de 3 heures, laquelle peut être graduellement réduite à 1 heure si aucune réaction liée à la perfusion n'est observée. Certains patients peuvent exiger des périodes de perfusion plus longues en raison de réactions à la perfusion. Toutefois, la durée de perfusion ne doit pas dépasser 8 heures. La vitesse de perfusion initiale devrait être de 8 mL/heure pour les 15 premières minutes. Si la perfusion est bien tolérée, il est possible d'en accroître la vitesse de perfusion par paliers de 8 mL/heure toutes les 15 minutes afin d'administrer le volume total dans la période de temps voulue. Cependant, il ne faut jamais dépasser une vitesse de perfusion de 100 mL/heure. Il est également possible de réduire la vitesse de perfusion et/ou de suspendre la perfusion temporairement selon l'évaluation clinique du professionnel de la santé si des réactions liées à la perfusion surviennent.

Méthode de préparation et de dilution

La solution d'ELAPRASE doit être préparée et administrée par un professionnel de la santé.

1. Déterminez le volume total d'ELAPRASE à administrer ainsi que le nombre de fioles qui seront nécessaires en fonction du poids du patient et de la dose recommandée de 0,5 mg/kg.
 - $\text{Poids du patient (kg)} \times 0,5 \text{ mg/kg d'ELAPRASE} \div 2 \text{ mg par mL} =$
Volume total, en mL, d'ELAPRASE
 - $\text{Volume total, en mL, d'ELAPRASE} \div 3 \text{ mL par fiole} =$ nombre total de fiolesArrondissez la valeur pour déterminer le nombre de fioles complètes nécessaires desquelles sera retiré le volume calculé d'ELAPRASE à administrer.
2. Inspectez visuellement chaque fiole. ELAPRASE est une solution incolore et transparente pouvant être légèrement opalescente. N'utilisez pas si la solution dans les fioles est colorée ou contient des matières en suspension. Il ne faut pas secouer les fioles d'ELAPRASE.
3. Aspirez le volume d'ELAPRASE calculé du nombre adéquat de fioles.
4. En respectant les techniques d'asepsie strictes, diluez le volume total calculé d'ELAPRASE dans 100 mL de solution isotonique à 0,9 % de chlorure de sodium

injectable, USP. Une fois le produit dilué dans un soluté isotonique de chlorure de sodium, il faut mélanger délicatement la solution dans le sac de perfusion, sans secouer. Si la solution diluée, maintenue à la température ambiante, n'est pas administrée dans les 8 heures suivant sa préparation, veuillez la jeter. Il est possible de conserver la solution diluée au réfrigérateur pour une période maximale de 24 heures (voir la rubrique **Entreposage, stabilité et traitement**).

5. On recommande l'utilisation d'un ensemble de perfusion muni d'un filtre de 0,2 micromètre (μm). Il ne faut pas perfuser ELAPRASE en concomitance avec d'autres produits dans la tubulure de perfusion.
6. ELAPRASE est fourni en fiole à usage unique. Le concentré d'ELAPRASE qui reste dans une fiole après le retrait de la quantité calculée pour le patient doit être jeté conformément aux exigences locales.

5 SURDOSAGE

Un patient atteint du syndrome de Hunter ayant reçu ELAPRASE à une posologie correspondant au double de la dose recommandée durant 1 an et demi a subi deux réactions anaphylactiques en 3 mois, après 4,5 ans de traitement par ELAPRASE.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour aider à veiller à la traçabilité de produits biologiques, incluant de biosimilaires, les praticiens de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse (IV)	Formule concentrée de 2 mg/mL à diluer en solution pour perfusion	Chlorure de sodium, eau pour injection, phosphate dibasique de sodium heptahydraté, phosphate monobasique de sodium monohydraté et polysorbate 20

La solution stérile, aqueuse et incolore d'ELAPRASE est transparente et peut être légèrement opalescente. Elle est fournie dans une fiole de 5 mL en verre, de type I. Les fioles sont fermées par un bouchon en caoutchouc butylique enduit de résine fluorée et une capsule de garantie en aluminium munie d'un capuchon amovible en plastique bleu. Chaque fiole d'ELAPRASE à usage unique contient une solution de 2,0 mg/mL de protéine d'idursulfase (6,0 mg) dans un volume utilisable de 3,0 mL.

La solution concentrée doit être diluée de nouveau; voir la rubrique **Administration**.

ELAPRASE est offert dans un emballage contenant 1 fiole par boîte.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

Pour mieux comprendre les variations et l'évolution de la maladie ainsi que pour surveiller et évaluer les traitements offerts, un registre des patients atteints du syndrome de Hunter (*Hunter Outcome Survey*) a été mis sur pied. On devrait inciter les patients à participer à ce processus en mentionnant que leur participation pourrait nécessiter un suivi à long terme. Composer le 1 800 268-2772 pour obtenir de plus amples renseignements sur le programme lié à ce registre.

Carcinogénèse et mutagenèse

Pour connaître les données obtenues chez l'animal, voir la rubrique **Toxicologie non clinique, Études sur la mutagénicité et la carcinogénicité, dans la Partie II (Renseignements scientifiques)**.

Système cardiovasculaire

Il faut être prudent lors de l'administration d'ELAPRASE aux patients sensibles à une surcharge liquidienne ou aux patients présentant une maladie respiratoire sous-jacente ou une fonction cardiaque et/ou respiratoire affaiblie chez qui une restriction liquidienne est indiquée. Ces patients peuvent être à risque d'exacerbations graves de leur problème cardiaque ou respiratoire pendant la perfusion.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune étude n'a été menée auprès de patients souffrant de troubles hépatiques.

Système immunitaire

Hypersensibilité

Des réactions allergiques incluant la détresse respiratoire, l'hypoxie, la diminution de la tension artérielle, l'œdème de Quincke et les convulsions ont été observées. Dans le cas de réactions allergiques ou anaphylactoïdes graves, il est recommandé de suspendre immédiatement l'administration d'ELAPRASE et de commencer le traitement approprié. Veillez à respecter les normes médicales en vigueur pour les traitements d'urgence.

Au cours des essais cliniques sur ELAPRASE, 16 des 108 participants (15 %) ont éprouvé des réactions d'hypersensibilité durant 26 des 8274 perfusions administrées (0,3 %), et ces réactions comportaient des effets indésirables touchant au moins deux des trois organes ou systèmes suivants : peau, appareil respiratoire et système cardiovasculaire. Chez 11 de ces 16 patients, il s'agissait d'une réaction anaphylactique survenant au cours de 19 perfusions sur 8274 (0,2 %), laquelle s'accompagnait de symptômes de bronchospasme, de cyanose, de dyspnée, d'érythème, d'œdème (facial et périphérique), de bouffées vasomotrices, d'éruptions cutanées, de détresse respiratoire, d'urticaire, de vomissements et de respiration sifflante.

Réactions liées à la perfusion

Au cours des essais cliniques sur ELAPRASE, les réactions les plus courantes liées à la perfusion comprennent les réactions cutanées (éruptions cutanées, prurit et urticaire), les bouffées vasomotrices, l'hypertension, la pyrexie, la respiration sifflante, l'hypoxie, la dyspnée, les céphalées, la douleur abdominale, les nausées, la dyspepsie, la douleur thoracique et l'enflure au point de perfusion. La réduction de la vitesse de perfusion, l'arrêt de la perfusion ou l'administration de médicaments comme des antihistaminiques, des antipyrétiques, des corticostéroïdes à faible dose (prednisone et méthylprednisolone) ou la nébulisation d'un agent bêta-agoniste, ont permis de traiter ou d'atténuer les réactions liées à la perfusion. Les réactions ont été plus graves chez les patients dont la fonction respiratoire était affaiblie ou chez ceux atteints d'une maladie respiratoire. Dans le cadre des études cliniques, aucun patient n'a interrompu le traitement par ELAPRASE en raison d'une réaction liée à la perfusion.

Lors de la perfusion, il faut donner accès à une oxygénothérapie d'appoint aux patients qui utilisent ce traitement, dans l'éventualité d'une réaction liée à la perfusion.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Aucun examen particulier n'est requis pour les patients traités par ELAPRASE outre que les examens normalement exigés pour la surveillance des patients atteints du syndrome de Hunter.

Fonction rénale

Aucune étude n'a été menée auprès de patients souffrant d'insuffisance rénale.

Appareil respiratoire

Il faut prendre des mesures spéciales lors de la perfusion du médicament chez les patients atteints d'une maladie respiratoire sous-jacente grave. Ces patients devraient être surveillés étroitement et ils devraient recevoir la perfusion dans un milieu clinique approprié. Il faut être prudent lors de la prise en charge et du traitement de ces patients en limitant ou en surveillant étroitement la prise d'antihistaminiques et l'utilisation d'autres sédatifs. La mise en place d'une ventilation en pression positive peut être nécessaire dans certains cas.

La possibilité de retarder la perfusion chez les patients atteints d'une maladie respiratoire fébrile aiguë devrait être considérée. Lors de la perfusion, il faut donner accès à une oxygénothérapie d'appoint aux patients qui utilisent ce traitement, dans l'éventualité d'une réaction liée à la perfusion.

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas de données provenant d'études menées chez des femmes enceintes. Les résultats obtenus chez l'animal indiquent que l'idursulfase est présente dans la circulation sanguine fœtale in utero (voir la rubrique **Toxicologie non clinique, Reproduction et tératologie**). ELAPRASE ne doit être administré durant la grossesse que si l'indication et le besoin sont clairs, et que, de l'avis du médecin, les bienfaits éventuels du traitement l'emportent nettement sur les risques. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre ELAPRASE à une femme enceinte, après avoir soupesé les risques et les bienfaits du traitement.

8.1.2 Femmes qui allaitent

Étant donné que les résultats obtenus chez l'animal révèlent que l'idursulfase est excrétée dans le lait maternel (voir la rubrique **Toxicologie non clinique, Reproduction et tératologie**), la prudence est de mise lorsqu'on administre ELAPRASE à une femme qui allaite, après avoir soupesé les risques et les bienfaits du traitement.

8.1.3 Enfants

Les patients ayant pris part aux essais cliniques étaient âgés d'au moins 16 mois. Les enfants, les adolescents et les adultes ont répondu de façon semblable au traitement par ELAPRASE.

8.1.4 Personnes âgées

Aucune étude n'a été menée chez les adultes de plus de 65 ans.

8.1.5 Patients présentant une délétion complète ou un génotype avec grand réarrangement génétique

Les enfants présentant une délétion complète ou un génotype avec grand réarrangement génétique sont à haut risque de développer des anticorps, y compris des anticorps neutralisants, en réponse à l'exposition à ELAPRASE. Les patients présentant ce génotype sont plus susceptibles de développer des effets liés à la perfusion et ont tendance à avoir une réponse atténuée par rapport aux patients avec le génotype faux-sens selon l'évaluation de la diminution de l'excrétion des glycosaminoglycanes dans l'urine, de la taille du foie et du volume de la rate. La prise en charge des patients doit être déterminée au cas par cas.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Des réactions indésirables associées aux perfusions sont couramment rapportées telles des réactions cutanées (éruptions cutanées, prurit, et urticaire), les bouffées vasomotrices, l'hypertension, la pyrexie, la respiration sifflante, la dyspnée, les céphalées, la douleur abdominale, les nausées, la dyspepsie, la douleur thoracique et l'enflure au point de perfusion. La fréquence des réactions liées aux perfusions diminue au fil du temps lorsque le traitement par ELAPRASE est poursuivi. Les réactions indésirables attribuables au médicament qui ont été rapportées au cours de la période de 53 semaines de l'étude contrôlée par placebo, sont presque toutes d'intensité légère à modérée.

9.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le Tableau 1 répertorie les réactions indésirables au médicament observées au cours de la période de 53 semaines de l'étude contrôlée par placebo chez les patients âgés de 5 ans ou plus recevant 0,5 mg/kg d'ELAPRASE toutes les semaines comparativement aux patients recevant le placebo. L'information est présentée par système, appareil ou organe et fréquence. Les réactions sont présentées soit comme très fréquentes (> 1/10) ou fréquentes (> 1/100, < 1/10). L'apparition d'un événement chez un seul patient est définie comme fréquente compte tenu du petit nombre de patients participant à cet essai.

Les réactions indésirables au médicament sont définies dans le Tableau 1 comme étant des effets survenus durant le traitement avec lien de causalité soupçonné et ne comprennent pas les effets n'étant pas qualifiés de graves qui n'ont été signalés qu'une seule fois chez un seul patient; les effets survenus durant le traitement à une fréquence supérieure d'au moins 9 % à celle notée avec le placebo ont aussi été considérés comme des réactions indésirables au médicament. Les réactions indésirables survenues seulement chez des patients qui recevaient le placebo sont exclues. Remarque : tous les types d'éruptions cutanées et tous les types d'urticaire ont été regroupés.

Tableau 1 : Réactions indésirables au médicament notées lors de l'étude clinique contrôlée par placebo de 53 semaines (patients âgés de 5 ans ou plus) [n (%)]

Système, appareil ou organe et effet indésirable (terme privilégié)		ELAPRASE 0,5 mg/kg sur une base hebdomadaire (n = 32)	Placebo (n = 32)
Troubles cardiaques			
Fréquent :	Arythmie*	1 (3,1)	0
	Cyanose	1 (3,1)	0
Troubles oculaires			
Fréquent :	Augmentation des larmoiements	2 (6,3)	0
Troubles gastro-intestinaux			
Très fréquent :	Dyspepsie	4 (12,5)	0
Fréquent :	Nausées	3 (9,4)	3 (9,4)
	Douleur abdominale	2 (6,3)	2 (6,3)
	Diarrhée	2 (6,3)	1 (3,1)
	Enflure de la langue	2 (6,3)	0
Troubles généraux et affections au point d'administration			
Très fréquent :	Pyrexie	7 (21,9)	8 (25,0)
	Enflure au point de perfusion	4 (12,5)	1 (3,1)
Fréquent :	Œdème périphérique	2 (6,3)	0

Tableau 1 : Réactions indésirables au médicament notées lors de l'étude clinique contrôlée par placebo de 53 semaines (patients âgés de 5 ans ou plus) [n (%)]

Système, appareil ou organe et effet indésirable (terme privilégié)	ELAPRASE 0,5 mg/kg sur une base hebdomadaire (n = 32)	Placebo (n = 32)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Très fréquent : Douleur thoracique	7 (21,9)	0
Fréquent : Arthralgie	1 (3,1)	1 (3,1)
Troubles du système nerveux		
Très fréquent : Céphalées	9 (28,1)	8 (25,0)
Fréquent : Étourdissements	2 (6,3)	2 (6,3)
Tremblement	2 (6,3)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Fréquent : Toux	3 (9,4)	1 (3,1)
Tachypnée	2 (6,3)	1 (3,1)
Respiration sifflante	2 (6,3)	0
Bronchospasme	1 (3,1)	0
Dyspnée	1 (3,1)	1 (3,1)
Embolie pulmonaire*	1 (3,1)	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent : Éruption cutanée	8 (25,0)	6 (18,8)
Prurit	7 (21,9)	3 (9,4)
Urticaire	5 (15,6)	0
Fréquent : Érythème	2 (6,3)	0
Eczéma	1 (3,1)	0
Œdème facial	1 (3,1)	0
Troubles vasculaires		
Très fréquent : Hypertension	6 (18,8)	6 (18,8)
Fréquent : Bouffées vasomotrices	3 (9,4)	3 (9,4)
Hypotension	2 (6,3)	3 (9,4)

* Voir les effets indésirables graves ci-dessous

Dans le cadre des études cliniques, des réactions indésirables graves ont été rapportées chez un total de 5 patients traités à raison de 0,5 mg/kg d'ELAPRASE toutes les semaines ou toutes les 2 semaines. Quatre patients ont souffert d'hypoxémie au cours d'une ou plusieurs perfusions, dont 3 patients qui ont eu recours à l'oxygénothérapie en raison d'une maladie respiratoire obstructive sous-jacente grave (dont 2 patients avec trachéostomie). Le cas le plus grave, associé à un épisode de convulsions de courte durée, est survenu chez un patient ayant

reçu sa perfusion alors qu'il présentait une exacerbation respiratoire fébrile. Dans ce cas particulier (dont la maladie respiratoire sous-jacente était moins grave), la réaction indésirable s'est résolue spontanément quelque temps après l'interruption de la perfusion. Ces événements ne se sont pas reproduits lors des perfusions subséquentes, où on a eu recours à une vitesse de perfusion plus lente ainsi qu'à l'administration d'une médication préperfusion, normalement des stéroïdes à faible dose, un antihistaminique et un agent bêta-agoniste en nébulisation. Au cours de l'étude, un diagnostic de complexe ventriculaire prématuré avec embolie pulmonaire a été établi chez le cinquième patient qui souffrait d'une cardiopathie préexistante.

Le Tableau 2 présente les effets indésirables survenus durant le traitement (sans égard à l'évaluation de causalité de l'investigateur) au cours de l'essai clinique contrôlée par placebo de 53 semaines chez des patients âgés de 5 ans ou plus, avec un écart de plus de 2 patients entre le groupe recevant la dose de 0,5 mg/kg d'ELAPRASE et celui recevant le placebo. Les fréquences d'effets indésirables signalés ont été classifiées par termes du MedDRA.

Tableau 2 : Effets indésirables survenus durant le traitement avec un écart de plus de 2 patients entre le groupe recevant la dose de 0,5 mg/kg d'ELAPRASE toutes les semaines et celui recevant le placebo (patients âgés de 5 ans ou plus) [n (%)]

Système, appareil ou organe et effet indésirable (terme privilégié)	ELAPRASE 0,5 mg/kg sur une base hebdomadaire (n = 32)	Placebo (n = 32)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Trouble de l'oreille	3 (9,4)	0
Hypoacousie	1 (3,1)	4 (12,5)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	11 (34,4)	15 (46,9)
Vomissements	8 (25,0)	16 (50,0)
Douleurs abdominales hautes	5 (15,6)	2 (6,3)
Dyspepsie	4 (12,5)	0
Troubles généraux et affections au point d'administration		
Enflure au point de perfusion	4 (12,5)	1 (3,1)
Asthénie	3 (9,4)	0
Chute	0	4 (12,5)
Douleur au site du cathéter	0	3 (9,4)
Infections et infestations		
Orgelet	0	3 (9,4)
Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé		
Morsure d'arthropodes	3 (9,4)	0
Abrasion	0	3 (9,4)

Tableau 2 : Effets indésirables survenus durant le traitement avec un écart de plus de 2 patients entre le groupe recevant la dose de 0,5 mg/kg d'ELAPRASE toutes les semaines et celui recevant le placebo (patients âgés de 5 ans ou plus) [n (%)]

Système, appareil ou organe et effet indésirable (terme privilégié)	ELAPRASE 0,5 mg/kg sur une base hebdomadaire (n = 32)	Placebo (n = 32)
Épreuves de laboratoire		
Élévation de l'alanine aminotransférase	0	4 (12,5)
Élévation de l'aspartate aminotransférase	0	3 (9,4)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur thoracique	7 (21,9)	0
Troubles du système nerveux		
Céphalées	19 (59,4)	14 (43,8)
Étourdissements	4 (12,5)	8 (25,0)
Troubles psychiatriques		
Dépression	3 (9,4)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	16 (50,0)	19 (59,4)
Pharyngite	13 (40,6)	10 (31,3)
Dyspnée	4 (12,5)	9 (28,1)
Épistaxis	2 (6,3)	5 (15,6)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	14 (43,8)	11 (34,4)
Prurit	10 (31,3)	5 (15,6)
Urticaire	5 (15,6)	0
Acné	3 (9,4)	0

Le Tableau 3 présente les effets indésirables survenus durant le traitement (sans égard à l'évaluation de causalité de l'investigateur) au cours d'un essai ouvert (administration d'ELAPRASE à 0,5 mg/kg toutes les semaines à des patients âgés de 7 ans ou moins) chez plus de deux patients. Les fréquences d'effets indésirables signalés ont été classifiées par termes du MedDRA.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus durant le traitement chez plus de deux patients, par système, appareil ou organe et par terme privilégié (patients âgés de 7 ans ou moins) (population pour analyse de l'innocuité, N = 28)

Système, appareil ou organe et effet indésirable (terme privilégié)	Patients n (%)
Troubles cardiaques	
Hypertrophie ventriculaire gauche	4 (14,3)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Surdité	4 (14,3)
Troubles gastro-intestinaux	
Vomissements	10 (35,7)
Diarrhée	7 (25,0)
Troubles généraux et affections au point d'administration	
Pyrexie	25 (89,3)
Infections et infestations	
Infection des voies respiratoires supérieures	18 (64,3)
Infection des voies respiratoires	12 (42,9)
Rhinite	11 (39,3)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	9 (32,1)
Otite moyenne aiguë	7 (25,0)
Pharyngite	7 (25,0)
Gastroentérite	6 (21,4)
Infection bactérienne des voies respiratoires supérieures	6 (21,4)
Pneumonie	5 (17,9)
Sinusite	5 (17,9)
Bronchite	4 (14,3)
Bronchopneumonie	4 (14,3)
Otite moyenne	4 (14,3)
Infection gastro-intestinale	3 (10,7)
Otite externe	3 (10,7)
Infection virale	3 (10,7)
Pharyngite virale	3 (10,7)
Troubles psychiatriques	
Agitation	4 (14,3)
Trouble du sommeil	3 (10,7)

Tableau 3 : Effets indésirables survenus durant le traitement chez plus de deux patients, par système, appareil ou organe et par terme privilégié (patients âgés de 7 ans ou moins) (population pour analyse de l'innocuité, N = 28)

Système, appareil ou organe et effet indésirable (terme privilégié)	Patients n (%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Toux	16 (57,1)
Congestion nasale	6 (21,4)
Toux allergique	3 (10,7)
Asthme	3 (10,7)
Rhinorrhée	3 (10,7)
Syndrome d'apnée du sommeil	3 (10,7)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption cutanée	7 (25,0)
Urticaire	4 (14,3)

Immunogénicité

Dans les quatre études cliniques d'évaluation de l'immunogénicité (TKT008, TKT018, TKT024, TKT024EXT), 53 des 107 patients (50 %) exposés à ELAPRASE ont développé des anticorps IgG anti-idursulfase. Tous les échantillons de sérum positifs pour l'IgG ont été soumis à des essais de dépistage d'anticorps démontrant une action neutralisante. Au maximum, 26 des 107 patients (24,3 %) ont obtenu un résultat positif à ce dépistage à un certain moment du traitement par l'idursulfase.

Dans une analyse a posteriori de l'immunogénicité réalisée dans le cadre de l'étude TKT024/024EXT, environ la moitié (51 %) des patients exposés de façon hebdomadaire à ELAPRASE à 0,5 mg/kg pendant 2 ans ont produit des anticorps, et 13 % ont démontré une réponse neutralisante persistante définie comme l'obtention de trois résultats positifs consécutifs au dépistage d'anticorps neutralisants. Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre le statut pour les anticorps et l'effet d'ELAPRASE sur les paramètres cliniques (test de marche de 6 minutes ou % de la CVF). L'état de tous les patients traités par ELAPRASE s'est amélioré, peu importe leur statut pour les anticorps, mais l'ampleur de cette amélioration était moins considérable chez les patients ayant développé des anticorps. De même, les taux urinaires de GAG (glycosaminoglycanes) ont diminué chez tous les patients traités par ELAPRASE, peu importe leur statut pour les anticorps, mais cette diminution a été d'une ampleur légère ou modérée chez les patients qui présentaient des anticorps ou des anticorps neutralisants et chez ceux qui avaient obtenu trois résultats positifs consécutifs au dépistage d'anticorps. Ainsi, peu importe le statut pour les anticorps, le traitement par ELAPRASE a produit des résultats sur les plans pharmacodynamique et clinique.

Dans une autre étude clinique (HGT-ELA-038), on a évalué l'immunogénicité chez des enfants âgés de 16 mois à 7,5 ans. Au cours de cette étude de 53 semaines, 67,9 % des patients (19 sur 28) avaient eu au moins un résultat positif au dépistage sanguin des anticorps anti-ELAPRASE, et 57,1 % des patients (16 sur 28) ont obtenu un résultat positif pour les anticorps lors d'au moins trois visites d'étude consécutives. Cinquante-quatre pour cent de ces patients ont obtenu au moins un résultat positif au dépistage des anticorps neutralisants, et la moitié d'entre eux ont obtenu un résultat positif pour les anticorps neutralisants lors d'au moins trois

visites d'étude consécutives. Il existait un lien évident entre le génotype et l'immunogénicité. Tous les patients présentant une délétion complète ou un génotype avec grand réarrangement génétique ont développé des anticorps, et la majorité d'entre eux (7 sur 8) ont également obtenu des résultats positifs pour les anticorps neutralisants lors d'au moins trois dépistages consécutifs. Tous les patients présentant le génotype de la mutation à trame décalée/du site d'épissage ont développé des anticorps, et 4 sur 6 d'entre eux ont également obtenu des résultats positifs pour les anticorps neutralisants lors d'au moins trois visites d'étude consécutives. Les patients ayant obtenu des résultats négatifs au dépistage des anticorps faisaient exclusivement partie du groupe du génotype de la mutation faux-sens.

9.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables qui sont survenus au cours de l'étude contrôlée par placebo de 53 semaines chez des patients de 5 ans ou plus traités par la dose de 0,5 mg/kg d'ELAPRASE toutes les semaines et dont la fréquence correspondait à un unique événement signalé sont répertoriées ici par Système, Appareil ou Organe et par terme privilégié du MedDRA :

Troubles sanguins et du système lymphatique : anémie, lymphadénite, thrombocytopénie

Troubles cardiaques : palpitations

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Troubles oculaires : conjonctivite allergique, vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales hautes, gastroentérite, selles molles

Troubles généraux et affections au point d'administration : sensation de froid, inflammation localisée, tuméfaction articulaire au site d'injection, malaise, douleur, frissons solennels, sensation de corps étranger

Épreuves de laboratoire : augmentation du taux sérique de phosphatase alcaline, augmentation du taux sérique de bilirubine, augmentation du taux sérique de lactico-déshydrogénase, augmentation du taux sérique d'acide urique, diminution de l'hémoglobine, ralentissement du rythme cardiaque, accélération du rythme cardiaque

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur dorsale, douleur osseuse, crampe musculaire, myalgie, douleur au cou

Troubles du système nerveux : niveau de conscience altéré, hyperesthésie

Troubles psychiatriques : anxiété

Troubles rénaux et urinaires : énurésie, nycturie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : congestion nasale, pharyngite, rhinorrhée

9.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'emploi d'ELAPRASE après son homologation. Comme ces effets sont rapportés spontanément par une population indéterminée de patients, il n'est pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des symptômes et des signes tardifs de réaction anaphylactoïde/anaphylactique sont survenus jusqu'à 24 heures après le traitement et le rétablissement d'une réaction initiale. De plus, certains patients ont présenté une anaphylaxie répétée au cours d'une période de 2 à 4 mois, et jusqu'à plusieurs années après avoir entrepris un traitement par ELAPRASE (voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Un patient âgé de 7 ans atteint du syndrome de Hunter ayant reçu ELAPRASE à une posologie correspondant au double de la dose recommandée (1 mg/kg par semaine) durant 1,5 an a subi deux événements anaphylactiques après 4,5 ans de traitement. On a mis fin au traitement chez ce patient.

Des effets indésirables graves ayant entraîné la mort sont survenus; il s'agit notamment de l'insuffisance cardiaque, de l'arrêt cardiorespiratoire, de la pneumonie, de la détresse respiratoire et de l'insuffisance respiratoire.

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Aperçu

En raison de son métabolisme au sein des lysosomes cellulaires, l'idursulfase est peu susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses faisant intervenir le cytochrome P450.

10.2 Interactions médicament-médicament

Aucune étude formelle n'a examiné les interactions entre ELAPRASE et d'autres médicaments.

10.3 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction entre ELAPRASE et la prise concomitante d'aliments n'a été établie.

10.4 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction entre ELAPRASE et les plantes médicinales n'a été établie.

10.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction entre ELAPRASE et les résultats des épreuves de laboratoire n'a été établie.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

Le syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose II, [MPS II]) est une maladie récessive associée au chromosome X causée par un déficit de l'enzyme lysosomale iduronate-2-sulfatase. Cette enzyme hydrolyse les 2-sulfate esters des résidus iduronate-sulfate terminaux des dermatane sulfate et héparane sulfate (glycosaminoglycanes - [GAG]) dans les lysosomes de divers types de cellules. Comme l'enzyme iduronate-2-sulfatase est manquante ou défectueuse chez les patients atteints du syndrome de Hunter, les GAG s'accumulent progressivement dans les lysosomes de divers types de cellules, ce qui mène à l'engorgement cellulaire, à la mégalosplanchnie, à la destruction tissulaire et au dysfonctionnement progressif des organes.

ELAPRASE est une préparation qui contient de l'idursulfase, une forme purifiée de l'enzyme lysosomale humaine iduronate-2-sulfatase. L'idursulfase est produite par la technologie de recombinaison de l'ADN dans une lignée cellulaire humaine.

11.2 Pharmacodynamie

Dans l'étude pivot TKT024, les taux urinaires de GAG ont diminué chez les patients traités chaque semaine par ELAPRASE en comparaison des patients sous placebo ($p < 0,0001$). Parmi les 32 patients traités chaque semaine par ELAPRASE, 16 (50 %) présentaient des taux urinaires de GAG normalisés se situant en deçà de la limite supérieure de la normale (définie comme un taux de 126,6 µg de GAG/mg de créatinine) à la semaine 53. Aucun des patients ayant reçu le placebo n'a présenté de taux urinaires de GAG normalisés se situant en deçà de la limite supérieure de la normale à la semaine 53.

Le traitement des patients atteints du syndrome de Hunter au moyen d'ELAPRASE consiste à fournir une enzyme exogène qui sera absorbée par les lysosomes cellulaires. Les résidus du mannose-6-phosphate (M6P) des chaînes d'oligosaccharide externes de la molécule d'ELAPRASE permettent la liaison spécifique de l'enzyme aux récepteurs M6P sur la surface de la cellule. Cette liaison mène à l'internalisation cellulaire de l'enzyme, qui cible les lysosomes intracellulaires, pour le catabolisme subséquent des glycosaminoglycanes accumulés dans la cellule. L'effet pharmacodynamique du traitement par ELAPRASE mesuré en fonction du taux urinaire de GAG était moins marqué chez les sujets ayant présenté une réponse immunitaire à ELAPRASE.

Au cours de l'étude de prolongation (TKT024EXT), durant laquelle tous les patients ont reçu chaque semaine de l'idursulfase, les réductions du taux urinaire moyen de GAG ont été maintenues dans le groupe de traitement hebdomadaire TKT024, tandis que, dans le groupe de traitement toutes les 2 semaines TKT024EOW, les taux urinaires moyens de GAG ont diminué davantage après la transition à la dose hebdomadaire. À la fin de l'étude TKT024EXT, les taux urinaires moyens de GAG s'établissaient sous la limite supérieure de la normale dans le groupe de traitement hebdomadaire TKT024 et le groupe de traitement toutes les 2 semaines TKT024EOW, tandis qu'ils se situaient proche de la normale dans le groupe placebo TKT024. Les variations des taux urinaires de GAG constituaient le premier signe d'amélioration clinique apportée par le traitement par l'idursulfase, et les baisses les plus importantes du taux urinaire de GAG se sont produites au cours des 4 premiers mois de traitement, et ce, dans l'ensemble des groupes de traitement. Dans les cas où le taux urinaire de GAG s'est abaissé à un niveau normal, cette diminution a eu lieu peu importe l'âge du patient, la gravité de la maladie au départ et la catégorie d'activité résiduelle de l'iduronate-2-sulfatase. Plus les taux urinaires de GAG étaient élevés au départ, plus ces taux ont baissé durant le traitement par l'idursulfase.

Les effets pharmacodynamiques du traitement par ELAPRASE ont été évalués chez des enfants de 5 ans ou moins participant à l'étude HGT-ELA-038. L'âge des patients admis à cette étude se situait au départ entre 16 mois et 7,5 ans, et l'analyse a été effectuée en fonction de trois groupes d'âge : 1 an, de 2 à 4 ans et 5 ans et plus). Dans l'étude HGT-ELA-038, le traitement par ELAPRASE s'est soldé par une baisse moyenne par rapport au départ d'environ 40 à 60 % des taux urinaires de GAG à la semaine 53, selon le groupe d'âge. L'ampleur de ces diminutions était comparable à celle observée au cours de l'étude d'homologation TKT024 menée antérieurement, qui faisait état d'une baisse d'environ 60 % pour la même dose hebdomadaire d'ELAPRASE à la semaine 53. Les réductions des taux urinaires de GAG étaient manifestes dans tous les groupes d'âge; elles sont apparues dans certains cas dès la semaine 18 et se sont maintenues jusqu'à la semaine 53. L'effet pharmacodynamique du traitement par ELAPRASE mesuré en fonction du taux urinaire de GAG était moins marqué chez les sujets ayant présenté une réponse immunitaire à ELAPRASE.

Pharmacodynamie non clinique

Un modèle animal du syndrome de Hunter, la souris « knock-out » pour l'iduronate-2-sulfatase (IKO), montre plusieurs caractéristiques physiques du syndrome de Hunter rencontrées chez l'humain, y compris des traits grossiers, des anomalies squelettiques (dont les doigts gourds), l'hépatomégalie et une espérance de vie réduite. Des taux de (GAG) élevés sont observés dans l'urine et les tissus, et une vacuolisation cellulaire massive est observée à l'histopathologie. Le modèle « IKO » a été utilisé pour évaluer les doses et le schéma posologique de l'idursulfase nécessaire pour détériorer les GAG emmagasinées chez ce modèle animal.

Une série d'études pharmacodynamiques au cours desquelles l'idursulfase était administrée par voie intraveineuse une fois par semaine à des souris « IKO » ont été menées. Les doses d'idursulfase ont varié entre 0,1 et 5,0 mg/kg. Ces études ont prouvé que l'idursulfase causait une réduction des GAG dans l'urine et les tissus (foie, rate, reins et cœur), indiquant que l'idursulfase est active, qu'elle atteint les organes cibles et qu'elle est probablement captée par les lysosomes où le catabolisme des GAG excédentaires se produit. À partir de ces études, il a été établi que les doses aussi faibles que 0,1 mg/kg entraînaient un effet pharmacodynamique mesurable.

D'autres études pharmacodynamiques ont été menées pour déterminer la fréquence d'administration. Des souris « IKO » ont reçu des injections intraveineuses d'idursulfase toutes les semaines, toutes les 2 semaines ou tous les mois. Des réductions évidentes des GAG dans l'urine et les tissus ont été observées après l'administration de schémas posologiques dont la durée variait de 8 semaines à environ 6 mois. L'administration de longue durée (12 et 24 semaines) de doses de 1 mg/kg d'idursulfase toutes les semaines ou toutes les 2 semaines a été efficace pour réduire les concentrations de GAG dans divers tissus, et a été plus efficace que l'administration mensuelle.

11.3 Pharmacocinétique

La captation de l'idursulfase s'effectue par des mécanismes médiés par certains récepteurs dont les récepteurs de mannose-6-phosphate. Une fois internalisée par les cellules, l'enzyme se retrouve au sein des lysosomes cellulaires, ce qui limite la distribution de la protéine. La dégradation de l'idursulfase s'effectue par des mécanismes d'hydrolyse de protéines bien connus pour produire des petits peptides et des acides aminés. Comme on s'attend à ce que la dégradation métabolique de ce produit s'effectue dans les cellules selon des mécanismes protéolytiques normaux, aucune étude métabolique chez les êtres humains n'a été menée.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'idursulfase ont été évaluées dans plusieurs études auprès de patients atteints du syndrome de Hunter (voir le Tableau 4). On a quantifié la concentration sérique de l'idursulfase à l'aide d'un essai ELISA antigénique spécifique. L'aire sous la courbe de concentration (ASC) s'accroît dans une mesure proportionnelle plus élevée que l'accroissement de la posologie de 0,15 mg/kg à 1,5 mg/kg lors d'une seule perfusion d'une heure d'ELAPRASE.

Tableau 4 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques obtenus après l'administration de la dose initiale et de doses répétées pour tous les échantillons des patients évaluable – en fonction des données relatives à la concentration d'idursulfase [moyenne (écart-type)]

Semaine	Paramètres pharmacocinétiques				
	C _{max} (µg/mL)	ASC (min* µg/mL)	Demi-vie (min)	Cl (mL/min/kg)	V _{ss} (% PC)
TKT024 Semaine 1 (n = 28)	1,64 (0,55)	234 (82)	50 (36)	2,55 (0,97)	19,2 % (7,5 %)
TKT024 Semaine 27 (n = 30)	1,17 (0,41)	165 (48)	39 (17)	3,45 (1,03)	23,3 % (10,8 %)
TKT024EXT Semaine 1 (n = 44)	1,20 (0,65)	192 (70)	60 (16)	2,95 (0,93)	24,3 % (12,3 %)

Dans l'étude TKT024EXT, durant laquelle les patients ont reçu de l'idursulfase à 0,5 mg/kg par semaine au moyen d'une perfusion de 3 heures, l'administration de doses répétées n'a pas eu pour effet de modifier les paramètres pharmacocinétiques (semaine 18, n = 68), et ces derniers étaient semblables à ceux observés au cours de l'étude TKT024. Les anticorps IgG anti-idursulfase n'ont pas influencé la pharmacocinétique de l'idursulfase.

La pharmacocinétique de l'idursulfase a également été évaluée au cours de l'étude HGT-ELA-038, qui a été menée auprès de patients âgés de 16 mois à 7,5 ans ayant reçu ELAPRASE à 0,5 mg/kg au moyen d'une perfusion de 3 heures. On a évalué la pharmacocinétique à la semaine 1 (n = 27) et à la semaine 27 (n = 19). Les concentrations sériques se sont établies en deçà de la limite inférieure de quantification (LIQ) à toutes les évaluations chez 8 des 27 sujets (30 %) à la semaine 27, et n'étaient mesurables qu'à certains des dosages effectués chez les 19 autres sujets (70 %). À la semaine 27, les profils pharmacocinétiques des 11 sujets ayant obtenu un résultat négatif au dépistage des anticorps étaient semblables à ceux observés à la semaine 1. Les 8 sujets porteurs d'anticorps et ayant des concentrations sériques mesurables ont présenté des taux de clairance significativement plus élevés à la semaine 27 qu'à la semaine 1.

Les paramètres pharmacocinétiques clés pour ELAPRASE étaient comparables dans les différents groupes de poids. Cela signifie que l'exposition générale totale et le taux de clairance d'ELAPRASE ne sont pas influencés par le poids corporel. Cela dit, un plus haut volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) a été observé dans le groupe des patients ayant le poids le moins élevé.

Dans l'ensemble, il ne semble pas y avoir de tendance liée à l'âge ou au poids corporel quant à l'exposition générale à ELAPRASE ou au taux de clairance de cet agent.

Pharmacocinétique non clinique

L'idursulfase radiomarquée à l'iode-125 a été décelée dans tous les organes et tissus examinés lors d'une étude de biodistribution menée chez des rats. Les demi-vies dans les tissus étaient semblables pour les organes majeurs et étaient d'environ 1 à 2 journées dans le foie, les reins, le cœur, la rate et les os (y compris la moelle osseuse). L'accumulation et la rétention d'idursulfase dans ces organes et tissus sont conformes à la distribution des récepteurs M6P dans les tissus et organes chez les mammifères.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conservez à une température de 2 °C à 8 °C (au réfrigérateur), à l'abri de la lumière.

Ne congelez pas les fioles et ne les agitez pas.

N'utilisez pas ELAPRASE après la date de péremption indiquée sur la fiole.

Ce produit ne contient aucun agent de conservation. Il faut le diluer dans un sac pour perfusion intraveineuse en conformité avec les techniques aseptiques strictes et utiliser immédiatement la solution. S'il est impossible de l'utiliser immédiatement, conservez la solution diluée au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C pour une durée maximale de 24 heures. Si la solution est maintenue à température ambiante, utilisez-la dans les 8 heures suivant sa préparation.

ELAPRASE est fourni en fiole à usage unique. Le concentré d'ELAPRASE qui reste dans une fiole après le retrait de la quantité calculée pour le patient doit être jeté conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : idursulfase

Nom chimique : iduronate-2-sulfatase

Formule moléculaire et masse moléculaire : L'idursulfase est une glycoprotéine composée de 525 acides aminés dont le poids moléculaire est d'environ 76 kilodaltons.

Formule développée : Cette molécule est composée de 525 acides aminés. L'idursulfase est une iduronate-2-sulfatase humaine produite par la technologie de recombinaison de l'ADN dans une lignée cellulaire humaine continue. La séquence d'acides aminés de l'idursulfase, déterminée par le séquençage de l'ADNc dans la banque cellulaire maîtresse et la banque de cellules de travail et confirmée par une cartographie de masse des peptides et un séquençage N-terminal, est illustrée ci-dessous. Les 8 sites de N-glycosylation sont représentés.

Séquence d'acides aminés de l'idursulfase

1 Ser Glu Thr Gln Ala **Asn** Ser Thr Thr Asp Ala Leu Asn Val Leu Leu Ile Ile Val Asp
21 Asp Leu Arg Pro Ser Leu Gly Cys Tyr Gly Asp Lys Leu Val Arg Ser Pro Asn Ile Asp
41 Gln Leu Ala Ser His Ser Leu Leu Phe Gln Asn Ala Phe Ala Gln Gln Ala Val Cys Ala
61 Pro Ser Arg Val Ser Phe Leu Thr Gly Arg Arg Pro Asp Thr Thr Arg Leu Tyr Asp Phe
81 Asn Ser Tyr Trp Arg Val His Ala Gly **Asn** Phe Ser Thr Ile Pro Gln Tyr Phe Lys Glu
101 Asn Gly Tyr Val Thr Met Ser Val Gly Lys Val Phe His Pro Gly Ile Ser Ser **Asn** His
121 Thr Asp Asp Ser Pro Tyr Ser Trp Ser Phe Pro Pro Tyr His Pro Ser Ser Glu Lys Tyr
141 Glu Asn Thr Lys Thr Cys Arg Gly Pro Asp Gly Glu Leu His Ala Asn Leu Leu Cys Pro
161 Val Asp Val Leu Asp Val Pro Glu Gly Thr Leu Pro Asp Lys Gln Ser Thr Glu Gln Ala
181 Ile Gln Leu Leu Glu Lys Met Lys Thr Ser Ala Ser Pro Phe Phe Leu Ala Val Gly Tyr
201 His Lys Pro His Ile Pro Phe Arg Tyr Pro Lys Glu Phe Gln Lys Leu Tyr Pro Leu Glu
221 **Asn** Ile Thr Leu Ala Pro Asp Pro Glu Val Pro Asp Gly Leu Pro Pro Val Ala Tyr Asn
241 Pro Trp Met Asp Ile Arg Gln Arg Glu Asp Val Gln Ala Leu **Asn** Ile Ser Val Pro Tyr
261 Gly Pro Ile Pro Val Asp Phe Gln Arg Lys Ile Arg Gln Ser Tyr Phe Ala Ser Val Ser
281 Tyr Leu Asp Thr Gln Val Gly Arg Leu Leu Ser Ala Leu Asp Asp Leu Gln Leu Ala **Asn**
301 Ser Thr Ile Ile Ala Phe Thr Ser Asp His Gly Trp Ala Leu Gly Glu His Gly Glu Trp
321 Ala Lys Tyr Ser Asn Phe Asp Val Ala Thr His Val Pro Leu Ile Phe Tyr Val Pro Gly
341 Arg Thr Ala Ser Leu Pro Glu Ala Gly Glu Lys Leu Phe Pro Tyr Leu Asp Pro Phe Asp
361 Ser Ala Ser Gln Leu Met Glu Pro Gly Arg Gln Ser Met Asp Leu Val Glu Leu Val Ser
381 Leu Phe Pro Thr Leu Ala Gly Leu Ala Gly Leu Gln Val Pro Pro Arg Cys Pro Val Pro
401 Ser Phe His Val Glu Leu Cys Arg Glu Gly Lys Asn Leu Leu Lys His Phe Arg Phe Arg

421 Asp Leu Glu Glu Asp Pro Tyr Leu Pro Gly Asn Pro Arg Glu Leu Ile Ala Tyr Ser Gln
441 Tyr Pro Arg Pro Ser Asp Ile Pro Gln Trp Asn Ser Asp Lys Pro Ser Leu Lys Asp Ile
461 Lys Ile Met Gly Tyr Ser Ile Arg Thr Ile Asp Tyr Arg Tyr Thr Val Trp Val Gly Phe
481 Asn Pro Asp Glu Phe Leu Ala **Asn** Phe Ser Asp Ile His Ala Gly Glu Leu Tyr Phe Val
501 Asp Ser Asp Pro Leu Gln Asp His Asn Met Tyr **Asn** Asp Ser Gln Gly Gly Asp Leu Phe
521 Gln Leu Leu Met Pro

Asn - indique les sites de N-glycosylation

Propriétés physicochimiques : ELAPRASE (idursulfase) est une solution incolore et transparente pouvant être légèrement opalescente. ELAPRASE a un pH d'environ 6, sous la forme fournie.

15 ESSAIS CLINIQUES

15.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 5 : Résumé des données démographiques chez les patients atteints du syndrome de Hunter qui ont participé à des essais cliniques

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (écart)	Sexe
TKT024	Essai clinique clé, de phase II/III, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo	Dose de 0,5 mg/kg d'idursulfase toutes les semaines ou toutes les 2 semaines ou placebo, perfusion intraveineuse, 52 semaines de perfusion	n = 96	14 ans (de 5 à 31 ans)	Masculin
TKT024EXT	Étude multicentrique de prolongation de l'étude TKT024, de phase II/III, en mode ouvert, à un seul groupe	Dose de 0,5 mg/kg d'idursulfase toutes les semaines, perfusion intraveineuse, 156 semaines de perfusion	n = 94	15 ans* (de 6 à 30 ans)	Masculin
HGT-ELA-038	Étude multicentrique en mode ouvert, à un seul groupe	Dose de 0,5 mg/kg d'idursulfase toutes les semaines, perfusion intraveineuse, 52 semaines de perfusion	n = 28	4 ans (de 1,4 à 7,5 ans)	Masculin

* Âge au moment de la première perfusion hebdomadaire d'idursulfase à 0,5 mg/kg.

15.2 Résultats des études

Étude TKT024

L'innocuité et l'efficacité de l'ELAPRASE ont été évaluées au cours d'une étude clinique randomisée, à double insu, contrôlée par placebo chez 96 patients atteints du syndrome de Hunter. L'étude portait sur des patients ayant une insuffisance d'activité des enzymes iduronate-2-sulfatase connue et dont le pourcentage prévu de la capacité vitale forcée (% de la CVF théorique) était inférieur à 80 %. Les patients qui n'étaient pas aptes à subir le test de la fonction pulmonaire approprié ou ceux qui ne pouvaient pas respecter les directives du protocole ont été exclus de l'étude. Les patients ont reçu une dose de 0,5 mg/kg d'ELAPRASE toutes les semaines (n = 32), une dose de 0,5 mg/kg d'ELAPRASE toutes les 2 semaines (n = 32) ou un placebo (n = 32). La durée de l'étude était de 53 semaines.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo de 53 semaines était un score combiné, composé de 2 données, à savoir la somme des degrés de variation quant à la distance parcourue lors de l'épreuve de marche de 6 minutes et des degrés de variation entre le début de l'étude et la semaine 53 quant au % de la CVF théorique. On a noté des différences significatives entre les 3 groupes pour ce qui est des valeurs de ce paramètre d'évaluation principal combinant 2 données, le plus grand écart a été noté entre le groupe placebo et le groupe traité toutes les semaines (ELAPRASE hebdomadaire vs placebo, $p = 0,0049$).

D'autres analyses des bénéfices cliniques ont porté sur les éléments individuels du score combiné paramètre d'évaluation principal (épreuve de marche de 6 minutes et % de la CVF théorique, voir Tableau 6), et sur le volume absolu de la CVF, les taux urinaires de (GAG), les volumes de la rate et du foie (voir Tableau 7), la mesure du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS), et la masse du ventricule gauche (MVG).

Les analyses des éléments du score combiné ont démontré que, pour l'épreuve de marche de 6 minutes, l'écart moyen corrigé entre le groupe traité par ELAPRASE toutes les semaines et le groupe placebo quant à la variation du nombre de mètres parcourus entre le début de l'étude et la semaine 53, était de 35 mètres ($p = 0,0131$).

La variation du % de la CVF théorique dans le groupe traité toutes les semaines était plus élevée de 4,3 % par rapport à ce qui a été noté dans le groupe placebo, il ne s'agit toutefois pas d'une différence statistiquement significative.

Tableau 6 : Comparaisons principales entre les groupes : analyse ANCOVA de la variation de la distance parcourue lors de l'épreuve de marche de 6 minutes et du pourcentage de la capacité vitale forcée théorique entre le début de l'étude et la semaine 53 [moyenne (e.-t.)]

Comparaison entre les groupes	n	Valeur initiale	Variation sur 53 semaines		IC corrigé à 95 %	Valeur de p
			Observée	Corrigée ^a		
Distance totale parcourue lors de l'épreuve de marche de 6 minutes (m)						
ELAPRASE toutes les semaines	32	391,63 (19,10)	44,28 (12,31)	36,95 (10,89)		
Placebo	32	392,47 (18,72)	7,28 (9,46)	1,86 (11,84)		

Écart				35,09 (13,69)	7,66, 62,52	0,0131
Capacité vitale forcée (% de la CVF théorique)						
ELAPRASE toutes les semaines	32	55,30 (2,80)	3,45 (1,77)	1,29 (1,73)		
Placebo	32	55,57 (2,18)	0,75 (1,70)	-2,99 (1,85)		
Écart				4,28 (2,27)	-0,27, 8,83	0,0650

^a L'analyse ANCOVA était basée sur le pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales.

Tableau 7 : Comparaisons secondaires entre les groupes : analyse ANCOVA de la variation entre le début de l'étude et la semaine 53 du volume absolu de la capacité vitale forcée, du taux urinaire de GAG normalisé et des volumes de la rate et du foie [moyenne (e.-t.)]

Comparaison entre les groupes	n	Valeur initiale	Variation sur 53 semaines		IC corrigé à 95 %	Valeur de p
			Observée	Corrigée ^a		
Volume absolu de la capacité vitale forcée (L)						
ELAPRASE toutes les semaines	32	1,19 (0,10)	0,22 (0,05)	0,18 (0,04)		
Placebo	32	1,09 (0,09)	0,06 (0,03)	-0,01 (0,04)		
Écart				0,19 (0,06)	0,08, 0,30	0,0011
Taux urinaire de GAG normalisé (µg/mg de créatinine)						
ELAPRASE toutes les semaines	32	325,59 (25,79)	-189,23 (25,76)	-224,90 (22,10)		
Placebo	32	419,40 (34,37)	18,16 (29,94)	50,63 (21,29)		
Écart				-275,54 (30,10)	-335,82, -215,25	< 0,0001
Volume du foie (cc)						
ELAPRASE toutes les semaines	31	1262,30 (49,83)	-25,34 % (1,57)	-25,61 % (1,66)		
Placebo	30	1197,78 (47,81)	-0,85 % (1,60)	-0,44 % (1,62)		
Écart				25,16 % (2,19)	-29,56 %, -20,77 %	< 0,0001

Volume de la rate (cc)						
ELAPRASE toutes les semaines	31	316,18 (39,46)	-25,05 % (2,36)	-25,12 % (3,48)		
Placebo	30	287,49 (29,96)	7,21 % (4,15)	8,10 % (3,62)		
Écart				-33,22 % (4,79)	-42,82 %, -23,61 %	< 0,0001

^a L'analyse ANCOVA était basée sur le pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales.

Les taux urinaires de GAG ont été normalisés sous la limite supérieure de la normale (définie comme étant 126,6 µg de GAG/mg de créatinine) chez 50 % des patients recevant ELAPRASE à une fréquence hebdomadaire.

Des 25 patients du groupe recevant ELAPRASE toutes les semaines dont le foie était anormalement gros au début de l'étude, 80 % (20 patients) ont vu le volume de leur foie diminuer pour revenir à un volume se situant à l'intérieur des normes avant la fin de l'étude.

Des 9 patients du groupe recevant ELAPRASE toutes les semaines dont la rate était anormalement grosse au début de l'étude, 3 ont vu leur rate revenir à un volume normal avant la fin de l'étude.

Au total, 11 des 31 (36 %) patients dans le groupe recevant ELAPRASE toutes les semaines comparativement à 5 des 31 (16 %) patients dans le groupe placebo ont connu une augmentation de leur VEMS d'au moins 200 cc à la fin ou avant la fin de l'étude, indiquant une amélioration de l'obstruction des voies respiratoires. Les patients du groupe traité par ELAPRASE toutes les semaines ont présenté une amélioration moyenne cliniquement significative de 15 % de leur VEMS à la fin de l'étude.

Environ la moitié des patients du groupe recevant ELAPRASE toutes les semaines (15 sur 32; 47 %) avaient une hypertrophie du ventricule gauche au début de l'étude, c'est-à-dire un indice de masse du ventricule gauche (MVG) de > 103 g/m². De ce nombre, 6 patients (40 %) ont présenté une MVG normalisée à la fin de l'étude.

Étude de prolongation TKT024

Les participants à l'étude contrôlée pouvaient poursuivre le traitement dans le cadre d'une étude de prolongation en mode ouvert. Quarante-deux patients y ont été admis et ont reçu ELAPRASE à 0,5 mg/kg par semaine.

Des améliorations statistiquement significatives par rapport aux valeurs initiales ont été relevées au chapitre des augmentations moyennes et procentuelles de la distance parcourue durant l'épreuve de marche de 6 minutes, soit, respectivement, de 13,7 (e.-t. : 4,76) à 41,5 (e.-t. : 9,55) mètres, et de 6,4 % (e.-t. : 2,71) à 11,7 % (e.-t. : 2,96) (maximum observé au 20^e mois). En général, les patients qui avaient reçu ELAPRASE toutes les semaines durant l'étude contrôlée ont amélioré leur distance de marche dans une plus grande mesure que les patients des autres groupes de traitement.

Des améliorations statistiquement significatives par rapport aux valeurs initiales ont été relevées au chapitre du volume absolu de la CVF; ces améliorations se sont établies entre 0,07 L (e.-t. : 0,018) et 0,31 L (e.-t. : 0,059) et, en pourcentage, entre 6,32 % (e.-t. : 1,317) et 25,47 % (e.-t. : 4,129) (maximum observé au 30^e mois). Les variations moyennes et procentuelles par rapport au début du traitement étaient davantage marquées chez les patients ayant reçu initialement un traitement hebdomadaire par ELAPRASE. Le pourcentage de la CVF théorique est demeuré stable chez tous les patients atteints du syndrome de Hunter qui ont été traités pendant 2 à 3 ans au moyen de l'idursulfase à 0,5 mg/kg par semaine.

Les réductions du taux urinaire moyen de GAG ont été maintenues chez les patients ayant reçu initialement un traitement hebdomadaire par ELAPRASE, tandis que, chez les patients ayant reçu le traitement toutes les 2 semaines, les taux urinaires moyens de GAG ont diminué davantage. À la fin de l'étude de prolongation, les taux urinaires moyens de GAG s'établissaient sous la limite supérieure de la normale chez les patients traités initialement par ELAPRASE, tandis qu'ils se situaient proche de la normale chez ceux qui avaient reçu initialement le placebo et qui sont par la suite passés au traitement enzymatique. Les variations des taux urinaires de GAG constituaient le premier signe d'amélioration clinique apportée par le traitement par ELAPRASE, et les baisses les plus importantes du taux urinaire de GAG se sont produites au cours des 4 premiers mois de traitement. Dans les cas où le taux urinaire de GAG s'est abaissé à un niveau normal, cette diminution a eu lieu peu importe l'âge du patient, la gravité de la maladie au départ et la catégorie d'activité résiduelle de l'iduronate-2-sulfatase. Plus les taux urinaires de GAG étaient élevés au départ, plus ces taux ont baissé durant le traitement.

La diminution des volumes du foie et de la rate à la semaine 53 a été maintenue durant l'étude de prolongation chez tous les patients, peu importe le traitement qui leur avait été assigné au cours de l'étude TKT024. Soixante et onze des 94 patients présentaient une hépatomégalie au départ. Chez 73 % de ces patients (52 sur 71), le volume du foie était devenu normal au 24^e mois. De plus, le volume du foie moyen a diminué dans une mesure presque maximale au 8^e mois chez l'ensemble des participants à l'étude TKT024, cette diminution ayant atteint un niveau légèrement plus élevé au 36^e mois. Les diminutions du volume du foie moyen ont été observées indépendamment de l'âge, de la gravité de la maladie ou du statut pour les anticorps ou les anticorps neutralisants. Pour l'ensemble de la population à l'étude, le volume de la rate moyen a également diminué rapidement après la mise en route du traitement par l'idursulfase et est demeuré bien en deçà du volume moyen initial tout au long de l'étude de prolongation.

Étude HGT-ELA-038

Cette étude multicentrique en mode ouvert à un seul groupe de traitement a été menée dans le but d'évaluer l'innocuité des perfusions d'ELAPRASE chez les patients de sexe masculin atteints du syndrome de Hunter âgés de 1,4 à 7,5 ans. Elle a également permis d'évaluer l'efficacité, les effets cliniques et la pharmacocinétique d'ELAPRASE dans cette population.

Les patients de tous les groupes d'âge ont vu leur taux urinaire de GAG, la taille de leur foie et le volume de leur rate diminuer après avoir entrepris le traitement par ELAPRASE. Les patients présentant une délétion complète ou un génotype avec grand réarrangement génétique ont obtenu une baisse moins marquée des taux urinaires de GAG que les patients porteurs du génotype de la mutation faux-sens. Chez les patients présentant une délétion complète ou un génotype avec grand réarrangement génétique, la réponse initiale a été suivie d'une augmentation de la taille du foie atteignant grosso modo les valeurs initiales à la semaine 53; le volume de la rate a également augmenté, mais il demeurait en deçà des valeurs initiales à la semaine 53. Ce sont les patients présentant le génotype de la mutation à trame décalée/du site d'épissage qui ont le moins répondu au traitement par ELAPRASE. Ces résultats fondés sur le

génotype sont conformes à l'analyse axée sur les anticorps, qui a démontré chez les patients ayant des anticorps ou des anticorps neutralisants une diminution moins marquée du taux urinaire de GAG, de la taille du foie et du volume de la rate. Cela dit, certains patients présentant une délétion complète ou un génotype avec grand réarrangement génétique et des titres élevés d'anticorps ont répondu au traitement de la même façon, ou mieux encore, que certains patients porteurs du génotype de la mutation faux-sens n'ayant pas développé d'anticorps.

15.3 Études comparatives de biodisponibilité

Aucune étude comparative de biodisponibilité n'a été menée avec ELAPRASE.

17 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Des données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour les humains selon les études pharmacologiques d'innocuité classiques, de toxicité à dose unique, de toxicité à dose répétée, de fécondité chez le mâle et de reproduction chez la femelle menées chez l'animal. On ne prévoit pas de potentiel génotoxique ou carcinogène.

Études de toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'idursulfase a été évaluée chez des rats et des macaques de Buffon. Des doses allant jusqu'à 20 mg/kg de poids corporel pour les 2 espèces, représentant 40 fois la dose recommandée chez l'humain, ont été testées et n'ont pas entraîné de réaction de toxicité.

Études de toxicité à doses répétées

Une étude de toxicité à dose répétée d'une durée de 6 mois a été menée chez des macaques de Buffon à des doses allant jusqu'à 0,5, 2,5, et 12,5 mg/kg de poids corporel toutes les semaines. Une dose sans effet nocif observé d'au moins 12,5 mg/kg de poids corporel d'idursulfase a été établie puisque qu'aucun effet indésirable attribuable au traitement n'a été signalé aux doses testées (dose maximale 25 fois supérieure à la dose recommandée chez l'humain).

Reproduction et tératologie

Une étude sur la fertilité mâle a été menée chez des rats recevant des doses allant jusqu'à 5 mg/kg de poids corporel, 2 fois par semaine soit 10 fois la dose pour un être humain. Aucun signe d'altération de fertilité mâle n'a été noté aux doses évaluées. Par conséquent, on a établi que la dose sans effet nocif observé était d'au moins 5 mg/kg de poids corporel/dose.

Les résultats d'une étude portant sur la distribution du médicament à la suite de l'administration de doses uniques chez des rates ont révélé que l'idursulfase est excrétée dans le lait maternel et est présente dans la circulation fœtale in utero.

Les résultats obtenus chez l'animal n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect sur la gestation, le développement de l'embryon ou du fœtus, la parturition ni sur le développement postnatal à des doses allant jusqu'à 12,5 mg/kg.

Études sur la mutagénicité et la carcinogénicité

Aucune étude sur les animaux n'a été menée pour évaluer l'action mutagène, l'effet génotoxique, et le potentiel carcinogène de l'idursulfase. Le tout est conforme à la ligne directrice S1A de la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH), intitulée « Nécessité des études sur la carcinogénicité des produits pharmaceutiques ». Comme l'idursulfase est une

forme purifiée de l'enzyme iduronate-2-sulfatase produite naturellement, un tel potentiel n'est pas prévu.

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

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrELAPRASE^{MD} idursulfase pour injection

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

Mises en garde et précautions importantes

- Risque de réactions d'hypersensibilité : Chez certains patients traités par ELAPRASE, on a observé, jusqu'à plusieurs années après l'instauration du traitement, des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques qui pourraient potentiellement mettre la vie en péril.
- Les patients dont la fonction respiratoire est affaiblie, ou qui souffrent d'une atteinte respiratoire aiguë courent le risque possible d'exacerber gravement leur problème respiratoire en raison des réactions liées à la perfusion. Ces patients ont besoin d'une surveillance supplémentaire. On a observé, jusqu'à 24 heures après une réaction initiale, des symptômes et des signes de réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques tardives à la suite de l'administration d'ELAPRASE. S'il survient une réaction anaphylactoïde/anaphylactique, on doit immédiatement suspendre la perfusion d'ELAPRASE et instaurer le traitement et la surveillance appropriés, suivant les normes médicales en vigueur pour les traitements d'urgence. Les patients ayant des réactions anaphylactoïdes graves ou réfractaires peuvent devoir demeurer en observation durant une période prolongée.
- En raison de la possibilité de réactions graves liées à la perfusion, il faut prévoir des mesures de soutien médical adéquates lors de l'administration d'ELAPRASE.

Pourquoi ELAPRASE est-il utilisé?

- ELAPRASE est une enzymothérapie de remplacement de longue durée pour les patients atteints du syndrome de Hunter. Le traitement par ELAPRASE doit être supervisé par un médecin ou un autre professionnel de la santé expérimenté.

Comment ELAPRASE agit-il?

Les patients atteints du syndrome de Hunter ne produisent pas assez d'enzyme iduronate-2-sulfatase. Un déficit de l'enzyme iduronate-2-sulfatase chez les patients entraîne l'accumulation de substances appelées glycosaminoglycanes (GAG) dans un certain nombre de types de cellules et de tissus. ELAPRASE est une enzymothérapie de remplacement dont le but est de rétablir les taux d'enzymes afin d'aider à éliminer ces substances accumulées et à diminuer l'accumulation de celles-ci.

Quels sont les ingrédients d'ELAPRASE?

Ingrédient médicinal : La substance active d'ELAPRASE est l'idursulfase (2 mg/mL).

L'idursulfase est une forme de l'enzyme humaine iduronate-2-sulfatase. Elle est produite par la technologie de recombinaison de l'ADN.

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, phosphate dibasique de sodium heptahydraté, phosphate monobasique de sodium monohydraté, polysorbate 20 et eau pour injection.

ELAPRASE est offert sous la forme posologique qui suit :

Concentré de 2 mg/mL à diluer en solution pour perfusion dans une fiole transparente en verre (flacon).

Mises en garde et précautions :

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ELAPRASE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

Si vous êtes traité(e) par ELAPRASE, vous pourriez avoir des réactions durant ou après une perfusion. La plupart des réactions liées à la perfusion sont légères ou modérées, mais certaines peuvent être graves. Les symptômes les plus fréquents sont l'éruption cutanée, les démangeaisons, les bouffées vasomotrices (rougeurs), l'augmentation de la tension artérielle, la respiration sifflante, la toux, les maux de tête, la douleur abdominale, les nausées, la douleur à la poitrine et l'enflure. En général, vous pouvez continuer de recevoir ELAPRASE même si ces symptômes sont présents. Si vous subissez un effet secondaire allergique à la suite de l'administration d'ELAPRASE, vous devez contacter immédiatement votre médecin. On pourra vous prescrire d'autres médicaments comme des antihistaminiques et des corticostéroïdes pour traiter ou aider à prévenir les réactions de type allergique.

Si des réactions de type allergique (hypersensibilité) graves surviennent, votre médecin pourrait envisager l'arrêt immédiat de la perfusion et devrait instaurer le traitement qui vous convient.

Si vous faites de la fièvre et souffrez d'une maladie aiguë affectant vos poumons, votre médecin pourrait retarder la perfusion.

La nature de votre mutation génétique peut influencer votre réponse thérapeutique à ELAPRASE ainsi que le risque de développer des anticorps et des effets indésirables liés à la perfusion; veuillez consulter votre médecin.

Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez avoir un enfant, ou si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

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

- Aucune interaction entre ELAPRASE et d'autres médicaments n'est connue.

Comment prendre ELAPRASE :

ELAPRASE doit être dilué dans une solution isotonique à 0,9 % de chlorure de sodium (9 mg/mL) avant d'être utilisé. La posologie habituelle est une perfusion de 0,5 mg (un demi-milligramme) pour chaque kilogramme que vous pesez, ce qui représente environ 18 mg ou 3 fioles (flacons) d'ELAPRASE pour un individu de 36 kg.

Après dilution, ELAPRASE est administré dans une veine (goutte à goutte).

La perfusion durera normalement 3 heures et sera administrée toutes les semaines. La durée de la perfusion peut être graduellement réduite à 1 heure si aucune réaction liée à la perfusion n'est observée.

Surdose :

Un patient atteint du syndrome de Hunter ayant reçu ELAPRASE à une posologie correspondant au double de la dose recommandée durant 1 an et demi a subi deux réactions anaphylactiques en 3 mois, après 4,5 ans de traitement par ELAPRASE.

Si vous croyez avoir pris trop d'ELAPRASE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

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

En prenant ELAPRASE, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, ELAPRASE peut occasionner des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients. La plupart des effets secondaires sont légers à modérés et sont généralement associés à la perfusion; toutefois, certains effets secondaires peuvent être graves et nécessiter un traitement. La fréquence des réactions liées aux perfusions diminue généralement au fil du temps.

Les effets indésirables très fréquents (plus de 1 pour 10) sont :

- Maux de tête
- Augmentation de la pression sanguine
- Brûlures d'estomac
- Douleur à la poitrine
- Urticaire, éruption cutanée, démangeaisons
- Fièvre et enflure au point de perfusion

Les effets indésirables fréquents (plus de 1 pour 100) sont :

- Étourdissements, tremblements
- Yeux larmoyants
- Changements du rythme du cœur, peau bleuâtre
- Diminution de la pression sanguine, bouffées vasomotrices (rougeurs)
- Difficulté à respirer, respiration sifflante, caillot de sang dans l'artère du poumon, toux, respiration accélérée
- Douleur abdominale, nausées, diarrhée, enflure de la langue
- Enflure du visage, lésions cutanées (rougeurs, eczéma)
- Douleurs articulaires
- Enflure des extrémités

La difficulté temporaire à respirer, la diminution de la pression sanguine et l'enflure font partie des réactions allergiques observées. Une réaction plus grave est survenue chez un seul patient : il a subi une crise convulsive occasionnée par une chute de la concentration d'oxygène dans le sang découlant de la difficulté à respirer. Si vous éprouvez l'un de ces effets secondaires, informez-en immédiatement votre médecin. Les patients dont la fonction respiratoire est affaiblie ou atteints d'une maladie respiratoire aiguë sont à plus grand risque de réactions liées aux perfusions.

Si vous remarquez un effet secondaire qui ne fait pas partie de la présente liste, veuillez en informer votre médecin.

Pour mieux comprendre les variations et la progression de la maladie, ainsi que pour surveiller et évaluer les traitements offerts, un registre des patients atteints du syndrome de Hunter (*Hunter Outcome Survey*) a été mis sur pied. Tous les patients sont invités à participer et doivent savoir que leur participation peut impliquer un suivi à long terme. Composez le 1 800 268-2772 pour obtenir de plus amples renseignements concernant le programme lié à ce registre.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
COURANT / TRÈS COURANT (survenus chez $\geq 5\%$ des patients lors des études cliniques contrôlées) Fièvre	✓		
Difficulté à respirer		✓	
Aspect bleuâtre de la peau		✓	
Éruption cutanée ou urticaire	✓		
RARE (survenus chez $< 5\%$ des patients lors des études cliniques contrôlées) Convulsions, caillot de sang dans les poumons		✓	
Battements de cœur manquants ou supplémentaires	✓		

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234 2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à une température de 2 °C à 8 °C (au réfrigérateur), à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler ni agiter le flacon.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'ELAPRASE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Il est possible d'obtenir ce document sur le [site Web de Santé Canada](#) ou le site Web du fabricant (<https://www.takeda.com/fr-ca/>), ou en appelant au 1 800 268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Takeda Canada Inc.
22 rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto, Ontario M5H 4E3

Dernière révision : 11 février 2020

ELAPRASE^{MD} et le logo ELAPRASE^{MD} sont des marques de commerce déposées de Shire Human Genetic Therapies, Inc. TAKEDA^{MC} et le logo TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.