

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

PrREPLAGAL^{MD}

agalsidase alfa pour injection

Formule concentrée de 1 mg/mL à diluer en solution pour perfusion intraveineuse

Enzymothérapie de remplacement

REPLAGAL, indiqué pour :

- l'enzymothérapie de remplacement de longue durée chez les patients ayant reçu un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (carence en α -galactosidase A)

bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'une étude permettant d'attester de son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant REPLAGAL, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>

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

Date d'approbation initiale :
10 février 2017

Date de révision :
20 octobre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245887

REPLAGAL^{MD} et le logo REPLAGAL^{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.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bienfaits correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada où ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bienfaits sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucunes

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
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	4
4.4 Administration.....	5
5 SURDOSAGE.....	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes.....	7
7.1.2 Allaitement.....	7
7.1.3 Enfants.....	7
7.1.4 Personnes âgées.....	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	7
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	8
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	10

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	11
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	11
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.4	Interactions médicament-médicament.....	12
9.5	Interactions médicament-aliment.....	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	12
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	12
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
10.1	Mode d'action.....	12
10.2	Pharmacodynamique.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	13
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	14
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
14	ESSAIS CLINIQUES.....	18
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	18
14.2	Résultats de l'étude.....	19
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	21
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

REPLAGAL (agalsidase alfa) est indiqué pour :

- l'enzymothérapie de remplacement de longue durée chez les patients ayant reçu un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (carence en α -galactosidase A).

Le traitement par REPLAGAL doit être supervisé par un médecin spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Fabry ou d'autres maladies métaboliques héréditaires.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans)

L'expérience acquise auprès des enfants est limitée. Aucun problème d'innocuité imprévu n'a été signalé durant les études cliniques chez les enfants (de 7 à 18 ans) qui ont reçu REPLAGAL à raison de 0,2 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 1 à 4 ans. L'innocuité et l'efficacité de REPLAGAL n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de 0 à 6 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucune étude visant précisément les patients âgés de plus de 65 ans n'a été menée, un schéma posologique ne peut donc pas être recommandé à l'heure actuelle puisque l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez ces patients.

2 CONTRE-INDICATIONS

REPLAGAL est contre-indiqué chez les patients qui ont des réactions allergiques sévères à la substance active ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de REPLAGAL ou dans celle de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- REPLAGAL est destiné à une utilisation chronique, à long terme.
- Le traitement par REPLAGAL doit être supervisé par un médecin spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Fabry ou d'autres maladies métaboliques héréditaires.
- L'administration de REPLAGAL à domicile peut être envisagée chez les patients qui tolèrent bien leurs perfusions.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

REPLAGAL est administré à raison de 0,2 mg/kg de poids corporel toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse de 40 minutes.

4.4 Administration

1. Calculer la dose ainsi que le nombre de fioles de REPLAGAL qui seront nécessaires.
2. Diluer le volume total de concentré REPLAGAL requis dans 100 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion. Comme REPLAGAL ne contient ni agent de conservation ni agent bactériostatique, il faut prendre les mesures nécessaires pour assurer la stérilité des solutions préparées; les techniques aseptiques doivent être respectées. Après dilution, mélanger délicatement la solution, sans la secouer.
3. Avant l'administration, examiner soigneusement la solution afin d'y déceler la présence de particules ou un éventuel changement de couleur.
4. Administrer la solution pour perfusion sur une période de 40 minutes, au moyen d'une tubulure intraveineuse munie d'un filtre intégré. Comme la solution ne contient aucun agent de conservation, il est recommandé de commencer l'administration sans tarder. Après dilution, la solution doit être administrée immédiatement.
5. REPLAGAL ne doit pas être perfusé en concomitance avec d'autres agents dans la même tubulure intraveineuse.
6. Destiné à un usage unique. Tout déchet ou produit non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdose n'a été signalé.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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 de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse (i.v.)	Formule concentrée à diluer en solution pour perfusion intraveineuse 1 mg/mL	Chlorure de sodium Eau pour injection Hydroxyde de sodium Phosphate monobasique de sodium monohydraté Polysorbate 20

Chaque fiole de 3,5 mL de concentré à diluer en solution pour perfusion renferme 3,5 mg d'agalsidase alfa.

Le concentré doit être dilué avant l'administration (voir la section 4.4 Administration).

3,5 mL de concentré à diluer en solution pour perfusion dans une fiole de 5 mL (verre de type 1) fermée par un bouchon en butylcaoutchouc enduit de fluororésine, muni d'un sceau d'aluminium monopiece et d'un capuchon rabattable.

Emballage contenant une fiole par boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Conduite de véhicules et utilisation de machines

REPLAGAL a une incidence minimale, voire nulle, sur la capacité de conduire une voiture ou de faire fonctionner des machines.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune étude n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. En cas d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques sévères, il faut suspendre immédiatement l'administration de REPLAGAL et instaurer un traitement approprié. Il importe de respecter les normes médicales en vigueur pour les traitements d'urgence (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Réactions idiosyncrasiques liées à la perfusion

Des réactions idiosyncrasiques liées à la perfusion ont été très fréquemment signalées chez les adultes et les enfants traités par REPLAGAL au cours des études cliniques. Les symptômes les plus fréquents étaient les frissons, les céphalées, les nausées, la pyrexie, les bouffées vasomotrices et la fatigue. Des réactions graves liées à la perfusion ont été relevées dans de rares cas; les symptômes rapportés comprenaient la pyrexie, les frissons, la tachycardie, l'urticaire, les nausées et vomissements, l'œdème angioneurotique accompagné d'un serrement de la gorge, le stridor et l'enflure de la langue. D'autres symptômes liés à la perfusion pourraient comprendre les étourdissements et l'hyperhidrose. Les réactions liées à la perfusion peuvent être associées à un stress hémodynamique déclenchant des complications cardiaques chez les patients ayant des antécédents de manifestations cardiaques de la maladie de Fabry. De façon générale, les réactions liées à la perfusion sont survenues au cours des 2 à 4 premiers mois suivant l'amorce du traitement par REPLAGAL, bien qu'une survenue tardive (après 1 an de traitement) a également été signalée. Ces effets ont diminué au fil du temps. En cas de réactions aiguës liées à la perfusion de gravité légère à modérée, le patient doit immédiatement consulter un médecin, et les mesures appropriées doivent être prises. La perfusion peut être interrompue temporairement (de 5 à 10 minutes) jusqu'à ce que les symptômes se résorbent, puis recommencée. Les effets légers et temporaires ne requièrent pas nécessairement de traitement médical ni l'abandon de la perfusion. De plus, chez les patients qui ont eu une réaction exigeant un traitement symptomatique, l'administration préalable d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes par voie orale ou intraveineuse, de 1 à 24 heures avant la perfusion, peut empêcher la récurrence d'une telle réaction (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Anticorps dirigés contre la protéine

Comme c'est le cas de tous les produits pharmaceutiques à base de protéines, la formation d'anticorps dirigés contre la protéine de REPLAGAL est possible. De faibles titres d'anticorps anti-médicament ont été mesurés chez environ 9,4 % des patients de sexe masculin traités par REPLAGAL, après 12 mois de traitement (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Immunogénicité).

Rénal

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en présence d'insuffisance rénale. La présence d'une atteinte rénale importante (DFGe < 60 mL/min) peut restreindre la réponse rénale à l'enzymothérapie de remplacement, possiblement en raison d'altérations pathologiques sous-jacentes irréversibles. Dans de tels cas, l'altération de la fonction rénale demeure dans les limites attendues de l'évolution naturelle de la maladie. Peu de données existent sur les patients soumis à la dialyse ou ayant subi une greffe rénale; aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Voir la section 7.1.1 Populations particulières, Femmes enceintes

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il existe très peu de données sur l'exposition à REPLAGAL durant la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas révélé d'effets néfastes directs ou indirects sur la grossesse ou le développement de l'embryon ou du fœtus exposé au médicament durant l'organogenèse (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Études sur la reproduction et la tératologie).

7.1.2 Allaitement

On ignore si REPLAGAL passe dans le lait maternel humain. Il faut user de prudence lorsqu'on prescrit REPLAGAL aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'expérience acquise auprès des enfants est limitée. Aucun problème d'innocuité imprévu n'a été signalé durant les études cliniques menées chez les enfants (de 7 à 18 ans) qui ont reçu REPLAGAL à raison de 0,2 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 1 à 4 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune étude visant précisément les patients âgés de plus de 65 ans n'a été menée, un schéma posologique ne peut donc pas être recommandé à l'heure actuelle puisque l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez ces patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment (survenus chez au moins 10 % des

patients) chez les patients traités par REPLAGAL au cours des études cliniques étaient les céphalées, la rhinopharyngite, les nausées, la diarrhée, les vomissements, la toux, la douleur dans les membres, la pyrexie, l'arthralgie, les étourdissements, la dorsalgie, la fatigue, la paresthésie, la pharyngite, les frissons, la douleur thoracique, la douleur neuropathique, la douleur abdominale, la douleur, l'œdème périphérique, l'asthénie, la myalgie, la dyspnée, la fatigue aggravée, les éruptions cutanées, l'hypoesthésie, les palpitations, les acouphènes, les bouffées vasomotrices, l'enflure périphérique, les tremblements et l'acouphène aggravé.

Les effets indésirables les plus graves survenus chez les patients comprennent la gêne abdominale, la douleur abdominale, la réaction anaphylactique, l'arthralgie, l'asthénie, la fibrillation auriculaire, la douleur thoracique, l'oppression thoracique, la toux, la diarrhée, la dyspnée, l'érythème, l'insuffisance cardiaque, l'hypersensibilité, l'hypertension, l'hypoesthésie, le malaise, l'ischémie myocardique, la rhinopharyngite, les nausées, la douleur neuropathique, les palpitations, la pyrexie, la tachyarythmie, la tachycardie, un serrement de la gorge, les tremblements, les extrasystoles ventriculaires et les vomissements.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

Les effets indésirables le plus souvent signalés au cours des essais cliniques étaient les réactions liées à la perfusion, qui sont survenues très fréquemment (13,7 % des patients) chez les adultes traités par REPLAGAL (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les effets indésirables présentés au tableau 2 sont survenus chez 177 patients traités par REPLAGAL à raison de 0,2 mg/kg toutes les 2 semaines dans le cadre de 11 études cliniques (1 étude de phase I/II, 7 études de phase II et 3 études de phase III), lors desquelles la durée du traitement s'échelonnait entre au moins 9 à 51 semaines et 3 ans. Ces études cliniques ont inclus 21 patients qui avaient des antécédents de néphropathie terminale, 24 enfants (de 7 à 17 ans) et 17 femmes. Les résultats sont présentés par système organique et par fréquence (très fréquents : $\geq 1/10$; fréquents : $\geq 1/100$ et $< 1/10$).

Tableau 2 – Effets indésirables de REPLAGAL signalés (chez ≥ 1 % des sujets) au cours des études cliniques

Classification par système ou organe Effet indésirable	Catégorie de fréquence	Nombre de sujets et fréquence N = 177 (%)
Affections cardiaques		
Palpitations	Très fréquent	26 (15)
Tachycardie	Fréquent	6 (3)
Fibrillation auriculaire	Fréquent	4 (2)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Acouphène	Très fréquent	24 (14)
Acouphène aggravé	Très fréquent	19 (11)

Classification par système ou organe Effet indésirable	Catégorie de fréquence	Nombre de sujets et fréquence N = 177 (%)
Affections oculaires		
Augmentation de la sécrétion lacrymale	Fréquent	3 (2)
Affections gastro-intestinales		
Nausées	Très fréquent	75 (42)
Diarrhée	Très fréquent	74 (42)
Vomissements	Très fréquent	71 (40)
Douleur abdominale	Très fréquent	46 (26)
Gêne abdominale	Fréquent	4 (2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Pyrexie	Très fréquent	67 (38)
Fatigue	Très fréquent	55 (31)
Frissons	Très fréquent	50 (28)
Douleur à la poitrine	Très fréquent	47 (27)
Douleur	Très fréquent	44 (25)
Asthénie	Très fréquent	37 (21)
Fatigue aggravée	Très fréquent	29 (16)
Syndrome grippal	Fréquent	17 (10)
Malaise	Fréquent	15 (8)
Oppression thoracique	Fréquent	13 (7)
Sensation de chaleur	Fréquent	9 (5)
Sensation de froid	Fréquent	7 (4)
Gêne	Fréquent	3 (2)
Rash au site d'injection	Fréquent	2 (1)
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité	Fréquent	9 (5)
Investigations		
Réflexe cornéen diminué	Fréquent	2 (1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Œdème périphérique	Très fréquent	43 (24)
Trouble de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Douleur d'un membre	Très fréquent	70 (40)
Arthralgie	Très fréquent	59 (33)
Dorsalgie	Très fréquent	56 (32)
Myalgie	Très fréquent	35 (20)
Gonflement périphérique	Très fréquent	20 (11)
Tuméfaction articulaire	Fréquent	15 (8)
Gêne musculosquelettique	Fréquent	5 (3)
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	111 (63)
Étourdissements	Très fréquent	59 (33)
Paresthésie	Très fréquent	53 (30)
Douleur neuropathique	Très fréquent	47 (27)
Hypoesthésie	Très fréquent	27 (15)

Classification par système ou organe Effet indésirable	Catégorie de fréquence	Nombre de sujets et fréquence N = 177 (%)
Tremblement	Très fréquent	20 (11)
Dysgueusie	Fréquent	5 (3)
Hypersomnie	Fréquent	4 (2)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Rhinopharyngite	Très fréquent	88 (50)
Toux	Très fréquent	70 (40)
Pharyngite	Très fréquent	52 (29)
Dyspnée	Très fréquent	31 (18)
Rhinorrhée	Fréquent	11 (6)
Sensation de gorge serrée	Fréquent	10 (6)
Enrouement	Fréquent	6 (3)
Sécrétions pharyngées augmentées	Fréquent	2 (1)
Affection de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	Très fréquent	29 (16)
Acné	Fréquent	13 (7)
Érythème	Fréquent	11 (6)
Prurit	Fréquent	10 (6)
Livedo réticulaire	Fréquent	2 (1)
Urticaire	Fréquent	2 (1)
Affections vasculaires		
Bouffées vasomotrices	Très fréquent	21 (12)
Hypertension	Fréquent	14 (8)
Hypotension	Fréquent	9 (5)

Les effets indésirables du médicament signalés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale terminale étaient comparables à ceux relevés dans la population générale des études.

Immunogénicité

Comme c'est le cas de tous les produits pharmaceutiques à base de protéines, la formation d'anticorps dirigés contre la protéine de REPLAGAL est possible. De faibles titres d'anticorps anti-médicament ont été mesurés chez environ 9,4 % des patients de sexe masculin traités par REPLAGAL, après 12 mois de traitement. Ces anticorps ont semblé apparaître après environ 6 à 12 mois d'enzymothérapie. Après 18 à 24 mois, 6,3 % des patients traités par REPLAGAL montraient encore des titres positifs d'anticorps. Dans d'autres études, après 12 à 54 mois de traitement, 17 % des patients traités par REPLAGAL montraient encore des titres positifs d'anticorps. Des titres positifs d'IgE à la limite de la normale non associés à l'anaphylaxie ont été signalés chez un très faible nombre de patients au cours des études cliniques (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Les effets indésirables signalés chez les enfants au cours des études cliniques étaient généralement semblables à ceux observés chez les adultes. Cependant, les réactions liées à la perfusion (pyrexie, dyspnée, douleur à la poitrine) et les exacerbations de la douleur sont survenues plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes (voir la section 7 MISES EN

GARDE ET PRÉCAUTIONS).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Troubles cardiaques : tachyarythmie

Investigations : diminution de la saturation en oxygène

Trouble de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : sensation de lourdeur

Affections du système nerveux : parosmie

Affection de la peau et des tissus sous-cutanés : œdème angioneurotique

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les réactions liées à la perfusion peuvent comprendre des manifestations cardiaques, telles que les arythmies cardiaques (fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie), l'ischémie myocardique et l'insuffisance cardiaque, chez les patients atteints de la maladie de Fabry dont les structures cardiaques sont touchées. Les réactions liées à la perfusion les plus couramment rapportées étaient de faible gravité et comprenaient les frissons, la pyrexie, les bouffées vasomotrices, les céphalées, les nausées, la dyspnée, les tremblements et le prurit. Les symptômes liés à la perfusion peuvent également comprendre les étourdissements, l'hyperhidrose, l'hypotension, la toux, les vomissements et la fatigue. Des cas d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie, ont été signalés (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Autre étude clinique terminée après l'approbation – Étude HGT-REP-081

Le tableau 3 présente un résumé des effets indésirables observés lors d'une étude multicentrique à traitement ouvert menée auprès de 167 patients atteints de la maladie de Fabry qui ont reçu une dose de 0,2 mg/kg toutes les deux semaines pendant une période allant jusqu'à 310 semaines.

Tableau 1 – Effets indésirables de REPLAGAL signalés (chez ≥ 1 % des sujets) au cours de l'étude HGT-REP-081 terminée après l'approbation*

Classification par système ou organe Effet indésirable	Catégorie de fréquence	Nombre de sujets et fréquence N = 167 (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Douleur	Fréquent	16 (10)
Asthénie	Fréquent	14 (8)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		
Hyperhidrose	Très fréquent	19 (11)
Affections vasculaires		
Hypotension	Très fréquent	18 (11)
Hypertension	Très fréquent	17 (10)
Bouffées vasomotrices	Fréquent	9 (5)

Les effets indésirables peu fréquents survenus lors de l'étude HGT-REP-081 comprenaient les suivants* :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : malaise, sensation de chaleur
Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique
Affections du système nerveux : hypersomnie

* Les effets indésirables déjà mentionnés au tableau 2 (Effets indésirables de REPLAGAL signalés [chez ≥ 1 % des sujets] au cours des études cliniques) et à la section 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques n'ont pas été répétés ici, à moins d'une différence de fréquence.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

REPLAGAL ne doit pas être administré en concomitance avec la chloroquine, l'amiodarone, le benoquin ou la gentamicine, car ces substances peuvent inhiber l'activité intracellulaire de l' α -galactosidase.

Comme l' α -galactosidase A est elle-même une enzyme, il serait peu probable que des interactions dépendant du système du cytochrome P450 surviennent entre ce produit et d'autres médicaments. Au cours des études cliniques, des produits médicaux contre la douleur neuropathique (p. ex., la gabapentine) ont été administrés en concomitance avec REPLAGAL chez la majorité des patients sans entraîner de signe d'interaction entre les deux médicaments.

9.5 Interactions médicament-aliment

La survenue d'interactions entre REPLAGAL et des aliments n'a pas été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

La survenue d'interactions entre REPLAGAL et des plantes médicinales n'a pas été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets de REPLAGAL sur les résultats des tests de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La maladie de Fabry est une affection qui entraîne une surcharge des glycosphingolipides, causée par une activité déficiente de l'enzyme lysosomale α -galactosidase A provoquant une accumulation du globotriaosylcéramide (aussi appelé Gb₃ ou CTH), substrat glycosphingolipide de cette enzyme. L'agalsidase alfa catalyse l'hydrolyse du Gb₃ en séparant par clivage un résidu de galactose terminal de la molécule. Il a été montré que le traitement par cette enzyme réduit l'accumulation de Gb₃ dans de nombreux types de cellules, notamment les cellules endothéliales et parenchymateuses. L'agalsidase alfa a été produite dans une lignée cellulaire humaine pour qu'elle présente un profil de glycosylation humaine qui influence la biodistribution, de manière à ce qu'elle soit captée préférentiellement par les cellules cibles.

10.2 Pharmacodynamique

L'agalsidase alfa est une α -galactosidase A produite par génie génétique dans une lignée cellulaire humaine. Elle est un homodimère constitué de deux sous-unités d'environ 50 000 daltons, dont chacune est formée de 398 acides aminés. Le produit subit une modification post-traductionnelle par le détachement d'une séquence signal de 31 résidus et la liaison de chaînes glucidiques à 3 sites de glycosylation avec liaison en N.

Les résidus mannose-6-phosphate (M6P), présents sur la molécule agalsidase alfa, ciblent les sites d'action lysosomale de l'agalsidase alfa. Le M6P se lie à un récepteur présent sur la membrane cellulaire qui lui est spécifique et est ainsi dirigé vers les lysosomes. De nombreuses cellules de l'organisme possèdent des récepteurs du M6P, et il a été montré que l'agalsidase alfa est captée par le foie, le rein, le cœur et les vaisseaux sanguins.

L'agalsidase alfa est une préparation hautement purifiée. Son activité biologique se mesure à l'aide du substrat hydrosoluble 4-méthylumbelliféryl- α -D-galactopyranoside (4-MUF-gal), alors que sa puissance biologique se mesure en fonction de sa capacité à être captée par des cellules humaines normales.

Pharmacodynamie non clinique

L'effet pharmacologique de l'agalsidase alfa a été évalué chez un modèle de souris knock-out présentant une carence en α -galactosidase A.

La coloration immunohistochimique de tissus de souris traitées au moyen d'une dose unique d'agalsidase alfa à 1,0 mg/kg a fourni des données directes indiquant que l'agalsidase alfa administrée par voie intraveineuse est absorbée par les cellules hépatiques, cardiaques et rénales. Une dose unique de 0,2 mg/kg a été suffisante pour cataboliser le Gb₃ stocké dans le foie, le cœur et les reins. Des injections multiples de 0,1 et de 1,0 mg/kg ont ramené les taux hépatiques de Gb₃ pratiquement à la normale et ont amélioré la baisse des concentrations de Gb₃ dans le cœur et les reins de façon significative. Les résultats de cette étude ont montré que l'agalsidase alfa administrée par voie intraveineuse cible efficacement les tissus présentant une surcharge induite par la maladie de Fabry, ce qui indique qu'elle atteint les lysosomes sous forme active.

10.3 Pharmacocinétique

REPLAGAL a été administré chez 17 hommes adultes atteints de la maladie de Fabry à raison de 0,2 mg par kilogramme de poids corporel par perfusion intraveineuse d'une durée de 40 minutes. Après la perfusion, l'agalsidase alfa a montré un profil de distribution et d'élimination de la circulation en deux phases. La clairance médiane de l'agalsidase alfa normalisée en fonction du poids corporel s'établissait à 3,4 mL/min/kg (plage : 0,6 à 85,5 mL/min/kg). Son volume médian de distribution était de 203 mL/kg (plage : 89 à 6 778 mL/kg), et la demi-vie médiane d'élimination s'établissait à 54,7 min (plage : 28,5 à 654,2 min).

D'après l'analyse de biopsies hépatiques réalisées avant et après la prise du médicament chez des hommes atteints de la maladie de Fabry traités par de l'agalsidase alfa fabriquée selon une méthode différente, la demi-vie tissulaire a été estimée dépasser les 24 heures, et la captation de l'enzyme par le foie a été estimée, pour sa part, à 10 % de la dose thérapeutique administrée, soit 0,2 mg/kg.

Dans trois études comportant une évaluation des paramètres pharmacocinétiques et réalisées auprès de patients atteints de la maladie de Fabry recevant REPLAGAL à raison de 0,2 mg/kg de poids corporel une fois toutes les deux semaines, 4 hommes sur 17, 4 enfants sur 14 et 2 adolescents/jeunes adultes sur 10 ont présenté des titres positifs d'anticorps anti-agalsidase alfa (de type IgM chez 6 patients; de type IgG chez 4 patients). Un des 6 patients ayant des anticorps de type IgM et 3 des 4 patients ayant des anticorps de type IgG présentaient des titres positifs d'anticorps neutralisants. Après 6 mois de traitement par REPLAGAL, certains patients de sexe masculin présentaient une modification des paramètres pharmacocinétiques, notamment une augmentation apparente de la clairance. Ces modifications ont été associées à la formation d'une faible quantité d'anticorps dirigés contre l'agalsidase alfa.

L'agalsidase alfa étant une protéine, on ne s'attend pas qu'elle se lie aux autres protéines. Sa dégradation métabolique devrait suivre la même voie que les autres protéines, soit l'hydrolyse des peptides. Il est peu probable que l' α -galactosidase A entraîne des interactions médicament-médicament.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Chez 14 enfants atteints de la maladie de Fabry (7 à < 18 ans), la clairance médiane de REPLAGAL était de 4,7 mL/min/kg (2,1 à 8,2 mL/min/kg). Le volume de distribution moyen (écart-type) était de 128 mL/kg (51 mL/kg), et la demi-vie moyenne d'élimination (écart-type) s'établissait à 32 min (9 min). Dans une autre étude de longue durée réalisée auprès de 10 adolescents/jeunes adultes atteints de la maladie de Fabry (15 à 23 ans), la clairance médiane de REPLAGAL était de 3,1 mL/min/kg (1,2 à 20 mL/min/kg).

Sexe : Aucune différence significative entre les hommes et les femmes n'a été relevée en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques.

Origine ethnique : Aucune étude systématique n'a été menée quant à l'effet de la race sur le comportement pharmacocinétique.

Insuffisance hépatique : Comme le métabolisme de l'agalsidase alfa devrait s'effectuer par hydrolyse des peptides, l'insuffisance hépatique ne devrait pas modifier de façon cliniquement significative les paramètres pharmacocinétiques du médicament.

Insuffisance rénale : L'élimination rénale de l'agalsidase alfa est estimée être une voie d'élimination mineure, car les paramètres pharmacocinétiques du médicament ne sont pas modifiés en présence d'insuffisance rénale (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Comme REPLAGAL ne contient aucun agent de conservation bactériostatique, il doit être utilisé aussitôt que possible après avoir été dilué dans une solution saline ordinaire. Cependant, lorsqu'il est préparé en respectant les techniques d'asepsie, le produit dilué peut être conservé pendant 24 heures à une température située entre 2 et 8 °C.

Destiné à un usage unique. Tout déchet ou produit non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre (USAN/DCI) : agalsidase alfa

Nom chimique : agalsidase alfa

Autre nom : α -galactosidase A d'activation génique

Formule moléculaire et masse moléculaire :

L'enzyme mature est une glycoprotéine constituée d'un homodimère comportant 2 sous-unités d'un poids moléculaire d'environ 50 000 daltons, dont chacune est formée de 398 acides aminés.

Formule de structure :

L'agalsidase alfa est l'ingrédient pharmaceutique actif de REPLAGAL. Il s'agit de la protéine humaine α -galactosidase A produite par génie génétique dans une lignée cellulaire humaine bien caractérisée. L'agalsidase alfa subit une modification post-traductionnelle par le détachement d'une séquence signal de 31 résidus et la liaison de chaînes glucidiques à 3 sites de glycosylation avec liaison en N (encerclés dans l'illustration).

Propriétés physicochimiques :

La substance médicamenteuse agalsidase alfa se présente sous forme de solution limpide et incolore. Préparé dans du phosphate de sodium et du chlorure de sodium, l'agalsidase alfa a un pH de $6,0 \pm 0,5$.

Human α -Galactosidase A Sequence

1 Leu Asp Asn Gly Leu Ala Arg Thr Pro Thr Met Gly Trp Leu His Trp Glu
18 Arg Phe Met Cys Asn Leu Asp Cys Gln Glu Glu Pro Asp Ser Cys Ile Ser
35 Glu Lys Leu Phe Met Glu Met Ala Glu Leu Met Val Ser Glu Gly Trp Lys
52 Asp Ala Gly Tyr Glu Tyr Leu Cys Ile Asp Asp Cys Trp Met Ala Pro Gln
69 Arg Asp Ser Glu Gly Arg Leu Gln Ala Asp Pro Gln Arg Phe Pro His Gly
86 Ile Arg Gln Leu Ala Asn Tyr Val His Ser Lys Gly Leu Lys Leu Gly Ile
103 Tyr Ala Asp Val Gly (Asn) Lys Thr Cys Ala Gly Phe Pro Gly Ser Phe Gly
120 Tyr Tyr Asp Ile Asp Ala Gln Thr Phe Ala Asp Trp Gly Val Asp Leu Leu
137 Lys Phe Asp Gly Cys Tyr Cys Asp Ser Leu Glu Asn Leu Ala Asp Gly Tyr
154 Lys His Met Ser Leu Ala Leu (Asn) Arg Thr Gly Arg Ser Ile Val Tyr Ser
171 Cys Glu Trp Pro Leu Tyr Met Trp Pro Phe Gln Lys Pro (Asn) Tyr Thr Glu
188 Ile Arg Gln Tyr Cys Asn His Trp Arg Asn Phe Ala Asp Ile Asp Asp Ser
205 Trp Lys Ser Ile Lys Ser Ile Leu Asp Trp Thr Ser Phe Asn Gln Glu Arg
222 Ile Val Asp Val Ala Gly Pro Gly Gly Trp Asn Asp Pro Asp Met Leu Val
239 Ile Gly Asn Phe Gly Leu Ser Trp Asn Gln Gln Val Thr Gln Met Ala Leu
256 Trp Ala Ile Met Ala Ala Pro Leu Phe Met Ser Asn Asp Leu Arg His Ile
273 Ser Pro Gln Ala Lys Ala Leu Leu Gln Asp Lys Asp Val Ile Ala Ile Asn
290 Gln Asp Pro Leu Gly Lys Gln Gly Tyr Gln Leu Arg Gln Gly Asp Asn Phe
307 Glu Val Trp Glu Arg Pro Leu Ser Gly Leu Ala Trp Ala Val Ala Met Ile
324 Asn Arg Gln Glu Ile Gly Gly Pro Arg Ser Tyr Thr Ile Ala Val Ala Ser
341 Leu Gly Lys Gly Val Ala Cys Asn Pro Ala Cys Phe Ile Thr Gln Leu Leu
358 Pro Val Lys Arg Lys Leu Gly Phe Tyr Glu Trp Thr Ser Arg Leu Arg Ser
375 His Ile Asn Pro Thr Gly Thr Val Leu Leu Gln Leu Glu Asn Thr Met Gln
392 Met Ser Leu Lys Asp Leu Leu

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Études sur l'efficacité

Tableau 4 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients et méthodologie des études cliniques chez les adultes

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude recevant REPLAGAL (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
TKT 028	Étude multicentrique menée en mode ouvert et avec répartition aléatoire visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de 3 schémas posologiques de REPLAGAL chez des adultes atteints de la maladie de Fabry	0,2 mg/kg 1 semaine sur 2, 0,2 mg/kg 1 fois par semaine et 0,4 mg/kg, 1 fois par semaine, par perfusion i.v. 12 mois			
HGT-REP-060	Étude multicentrique de prolongation de l'étude TKT 028, menée en mode ouvert et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de REPLAGAL chez des adultes atteints de la maladie de Fabry	0,2 mg/kg 1 semaine sur 2, par perfusion i.v. 12 mois	MÉTA-ANALYSE PORTANT SUR L'ÉTUDE DE PARAMÈTRES CARDIAQUES CHEZ DES PATIENTS ADULTES n = 153 Âge moyen : 47,3 ans (de 19 à 84 ans) Hommes : 58 % Femmes : 42 %		
HGT-REP-059	Étude multicentrique menée en mode ouvert, avec un seul groupe de sujets et visant à évaluer l'innocuité de REPLAGAL chez des adultes atteints de la maladie de Fabry	0,2 mg/kg 1 semaine sur 2, par perfusion i.v. 24 mois			
CFDI-001	Étude d'observation multicentrique menée en mode ouvert et visant à évaluer les effets de l'enzymothérapie de remplacement chez des patients canadiens atteints de la maladie de Fabry (<i>rapport d'étape sur les patients recevant REPLAGAL</i>)	0,2 mg/kg, 1 semaine sur 2 ou 0,2 mg/kg 1 fois par semaine par perfusion i.v. 10 ans	MÉTA-ANALYSE PORTANT SUR L'ÉTUDE DE PARAMÈTRES RÉNAUX CHEZ DES PATIENTS ADULTES n = 183 Âge moyen : 48,6 ans (de 20 à 84 ans) Hommes : 51 % Femmes : 49 %		

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients et méthodologie des études cliniques chez les enfants

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude recevant REPLAGAL (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
HGT-REP-084	Étude multicentrique menée en mode ouvert et visant à évaluer l'innocuité de REPLAGAL chez des enfants atteints de la maladie de Fabry n'ayant encore jamais reçu d'enzymothérapie de remplacement	0,2 mg/kg 1 sem. sur 2, par perfusion i.v. 12 mois	n = 14	12,16 ans (6,7-15,9 ans)	Masculin : 35,7 % Féminin : 64,3 %

14.2 Résultats de l'étude

Le tableau 6 se veut un résumé des résultats des méta-analyses ayant porté sur l'évaluation de paramètres cardiaques et rénaux chez des adultes atteints de la maladie de Fabry ayant participé aux études sur REPLAGAL (agalsidase alfa) et qui n'avaient aucun antécédent de traitement au début de l'étude.

Tableau 6 – Résultats de la méta-analyse des études menées chez des adultes atteints de la maladie de Fabry, traités par REPLAGAL à raison de 0,2 mg/kg 1 semaine sur 2 et qui n'avaient aucun antécédent de traitement au début de l'étude

Analyse principale	Valeur moyenne au début de l'étude (écart-type)	Taux de variation ajusté et annualisé au moyen d'un modèle à coefficients aléatoires (TVAA par le SRI) (IC à 95 %)
Indice de masse du ventricule gauche (IMVG) (g/m ^{2.7}) (n = 30)	56,1 (23,39)	0,32 (de -2,07 à 2,71)
Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) (mL/min/1,73 m ²) (n = 38)	79,0 (27,34)	-0,85 (de -3,85 à 2,15)

IC : intervalle de confiance

Effets sur la fonction cardiaque

Le taux annuel de variation (IC à 95 %) de l'IMVG chez des patients adultes jamais traités auparavant (n = 30) et qui ont reçu REPLAGAL à raison de 0,2 mg/kg 1 semaine sur 2 pendant 1,95 an en moyenne (de 0,9 à 3,1 ans) s'élevait à 0,32 g/m^{2.7} (de -2,07 à 2,71 g/m^{2.7}), ce qui prouve l'effet stabilisant de REPLAGAL sur ce paramètre (voir le tableau 6). Cette observation a par la suite été corroborée par les taux annuels moyens de variation enregistrés pour

l'épaisseur du septum interventriculaire en fin de diastole et pour l'épaisseur de la paroi postérieure.

Le taux annuel de variation (IC à 95 %) des paramètres cardiaques calculé chez les patients adultes traités par REPLAGAL à raison de 0,2 mg/kg 1 semaine sur 2 indépendamment de leurs antécédents de traitement au début de l'étude (n = 153) se chiffrait à :

- 0,31 g/m^{2.7} (de -0,77 à 1,38 g/m^{2.7}) pour l'IMVG, alors qu'il s'élevait à 62,5 g/m^{2.7} (26,6 g/m^{2.7}) en moyenne (écart-type) au début de l'étude;
- 0,009 cm (de -0,014 à 0,031 cm) pour l'épaisseur du septum interventriculaire en fin de diastole, alors qu'elle s'était établie à 1,41 cm (0,47 cm) en moyenne (écart-type) au début de l'étude; et
- -0,014 cm (de -0,032 à 0,005 cm) pour l'épaisseur de la paroi postérieure, alors qu'elle se chiffrait à 1,31 cm (0,38 cm) en moyenne (écart-type) au début de l'étude.

Parmi le sous-groupe de patients présentant une hypertrophie ventriculaire gauche au début de l'étude (n = 98), le taux annuel de variation moyen (IC à 95 %) des paramètres cardiaques enregistré chez ceux qui ont été traités par REPLAGAL était voisin de zéro, ce qui vient encore une fois étayer l'effet positif du traitement :

- -0,12 g/m^{2.7} (de -1,67 à 1,43 g/m^{2.7}) pour l'IMVG, alors qu'il s'élevait à 76,3 g/m^{2.7} (23,3 g/m^{2.7}) en moyenne (écart-type) au début de l'étude;
- -0,002 cm (de -0,026 à 0,021 cm) pour l'épaisseur du septum interventriculaire en fin de diastole, alors qu'elle s'était établie à 1,63 cm (0,44 cm) en moyenne (écart-type) au début de l'étude; et
- -0,033 cm (de -0,059 à -0,007 cm) pour l'épaisseur de la paroi postérieure, alors qu'elle se chiffrait à 1,48 cm (0,35 cm) en moyenne (écart-type) au début de l'étude.

Effets sur la fonction rénale

Le taux annuel de variation (IC à 95 %) de la filtration glomérulaire estimée chez les patients adultes jamais traités auparavant (n = 38) et ayant reçu REPLAGAL à raison de 0,2 mg/kg 1 semaine sur 2 pendant 1,97 an (de 0,9 à 3,1 ans) en moyenne était de -0,85 mL/min/1,73 m² (de -3,85 à 2,15 mL/min/1,73 m²), signe évident du ralentissement du déclin de la fonction rénale chez ces patients atteints de la maladie de Fabry (voir le tableau 6).

Le taux annuel de variation (IC à 95 %) de la filtration glomérulaire estimée se chiffrait à -3,26 mL/min/1,73 m² (de -4,36 à -2,17 mL/min/1,73 m²) chez les patients adultes traités par REPLAGAL à raison de 0,2 mg/kg 1 semaine sur 2 indépendamment de leurs antécédents de traitement au début de l'étude (n = 183) et dont la filtration glomérulaire estimée moyenne (écart-type) s'élevait à 81,2 mL/min/1,73 m² (26,32 mL/min/1,73 m²) au début de l'étude.

Parmi le sous-groupe de patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé se situait sous les valeurs normales, le taux annuel de variation (IC à 95 %) de ce paramètre chez les patients traités par REPLAGAL est venu confirmer le ralentissement du déclin de la fonction rénale obtenu avec ce médicament :

- -2,25 mL/min/1,73 m² (de -3,54 à -0,96 mL/min/1,73 m²) pour la filtration glomérulaire estimée chez les patients atteints d'une néphropathie chronique de stade 2 au début de l'étude (n = 78) alors qu'elle s'était établie à 75,6 mL/min/1,73 m² (8,01 mL/min/1,73 m²) en moyenne (écart-type) au début de l'étude; et
- -2,95 mL/min/1,73 m² (de -5,19 à -0,71 mL/min/1,73 m²) pour la filtration glomérulaire estimée chez les patients atteints d'une néphropathie chronique de stade 3 au début de l'étude (n = 24) alors qu'elle se chiffrait à 45,9 mL/min/1,73 m² (9,6 mL/min/1,73 m²) en

moyenne (écart-type) au début de l'étude.

Résultats chez les enfants

Au cours d'une étude multicentrique en mode ouvert de 55 semaines visant à évaluer l'innocuité de REPLAGAL chez des enfants atteints de la maladie de Fabry n'ayant encore jamais reçu d'enzymothérapie de remplacement, un objectif principal additionnel consistait à évaluer l'évolution de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) (comme mesure de la fonction autonome cardiaque) et, parmi les paramètres d'évaluation secondaires, l'IMVG et le DFGe. Les analyses de la VFC indiquent que les indices temporels de la VFC sont demeurés stables ou ont eu tendance à s'améliorer. Au départ, les valeurs d'IMVG des garçons et des filles se situaient dans la plage normale ($< 51 \text{ g/m}^{2.7}$ chez les garçons et $< 48 \text{ g/m}^{2.7}$ chez les filles) et l'IMVG global moyen au départ était de $35,37 \text{ g/m}^{2.7}$. À la semaine 55, l'IMVG moyen différait de $0,16 \text{ g/m}^{2.7}$. Globalement, les résultats de l'étude indiquent une possible stabilisation ou tendance à l'amélioration de la fonction cardiaque lorsque le traitement commence dès que les enfants atteints de la maladie de Fabry présentent une VFC faible ou anormale et avant l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche. Dans l'ensemble et selon le sexe, les mesures de la fonction rénale sont demeurées stables tout au long du traitement par REPLAGAL. Le DFGe moyen au départ était de $117,50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, et aucun des patients ne présentait un DFGe $\leq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ au départ. La variation moyenne du DFGe par rapport aux valeurs initiales après 55 semaines de traitement était de $0,15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Effets sur les concentrations plasmatiques de Gb₃

L'effet de REPLAGAL sur le Gb₃ plasmatique a été évalué au moyen d'une étude en mode ouvert au cours de laquelle des hommes n'ayant aucun antécédent de traitement ont reçu $0,2 \text{ mg/kg}$ de ce médicament 1 semaine sur 2. En règle générale, les concentrations plasmatiques de Gb₃ ont diminué au fil du temps. Au début de l'étude, la concentration plasmatique moyenne (écart-type) de Gb₃ s'établissait à $19,0 \text{ nmol/mL}$ ($9,84 \text{ nmol/mL}$). Au bout de 12 mois ($n = 9$), de 18 mois ($n = 8$) et de 24 mois ($n = 3$) de traitement, la variation moyenne (écart-type) de la concentration plasmatique de Gb₃ par rapport au début de l'étude était de $-8,2 \text{ nmol/mL}$ ($5,01 \text{ nmol/mL}$), de $-9,8 \text{ nmol/mL}$ ($10,04 \text{ nmol/mL}$) et de $-10,5 \text{ nmol/mL}$ ($1,95 \text{ nmol/mL}$), respectivement.

Expérience après la commercialisation

En date du 31 juillet 2015, l'exposition à REPLAGAL à l'échelle mondiale était estimée à 14 683 années-patients.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études sur la toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'agalsidase alfa a été évaluée chez le rat. Des doses allant jusqu'à 10 mg/kg de poids corporel, représentant 50 fois la dose clinique recommandée, ont été testées et n'ont pas entraîné de réaction de toxicité.

Études sur la toxicité subaiguë et subchronique

La toxicité de doses multiples d'agalsidase alfa a été évaluée chez le rat, le lapin et le singe. Des doses allant jusqu'à 5 fois la dose clinique recommandée, administrées à une fréquence 2 fois plus élevée, ont été évaluées pendant 13 et 26 semaines chez le rat, et 13 semaines chez le singe. Aucune manifestation de toxicité n'a été observée. Lors d'une étude visant l'établissement de la dose menée chez le lapin, au cours de laquelle le médicament a été administré quotidiennement pendant 14 jours, aucun effet toxique n'a été observé.

Études sur la reproduction et la tératologie

Dans une étude sur la reproduction effectuée chez le rat mâle, une dose maximale de 1,0 mg/kg a été administrée 3 fois par semaine. Aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâles ni sur les résultats des évaluations de la reproduction des mâles n'a été observé à la suite de l'administration intraveineuse de l'agalsidase alfa.

Au cours d'une étude portant à la fois sur la fertilité et la tératologie réalisée chez la rate, une dose maximale de 1,0 mg/kg de poids corporel a été administrée 1 fois par jour avant et pendant l'accouplement, ainsi que jusqu'au 17^e jour de gestation. Aucun effet indésirable sur la capacité de reproduction des rates n'a été associé à l'administration intraveineuse de l'agalsidase alfa, comme l'indiquent l'indice d'accouplement, l'indice de fertilité, la perte d'embryon avant et après l'implantation ou la répartition des sexes. Aucune modification liée au traitement n'a été observée quant à la fréquence des malformations majeures, des anomalies externes ou viscérales mineures ou des anomalies squelettiques chez les fœtus examinés. Une étude tératologique a également été menée chez la lapine au moyen de doses pouvant aller jusqu'à 1,0 mg/kg de poids corporel, administrées par voie intraveineuse du 7^e au 19^e jour de gestation. Aucun effet nocif pour les mères ou le développement des fœtus n'a été observé.

On ignore si l'agalsidase alfa traverse la barrière placentaire.

Des animaux mâles et femelles ont été utilisés dans la majorité des études, et aucune différence liée au sexe n'a été observée quant à la toxicité et à la pharmacocinétique.

Études de mutagénicité et de carcinogénicité

Aucune étude sur la mutagénicité ni la carcinogénicité n'a été menée. Cependant, l'agalsidase alfa ne devrait pas être génotoxique ni cancérigène.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr**REPLAGAL**^{MD}

agalsidase alfa pour injection

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

Pourquoi REPLAGAL est-il utilisé?

REPLAGAL est utilisé pour traiter les patients qui ont reçu un diagnostic confirmé de maladie de Fabry.

Pour l'indication suivante, REPLAGAL a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

REPLAGAL (agalsidase alfa) est indiqué pour :

- l'enzymothérapie de remplacement de longue durée chez les patients ayant reçu un diagnostic confirmé de maladie de Fabry.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bienfait prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de médicaments doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment REPLAGAL agit-t-il?

REPLAGAL est une enzymothérapie de remplacement à long terme administrée lorsque le taux d'enzymes de l'organisme est nul ou plus faible qu'à la normale, comme c'est le cas dans la

maladie de Fabry.

Quels sont les ingrédients de REPLAGAL?

Ingrédient médicamenteux : agalsidase alfa.

Ingrédients non médicamenteux : chlorure de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium, phosphate monobasique de sodium monohydraté et polysorbate 20.

REPLAGAL est disponible sous la forme posologique suivante :

Concentré de 1 mg/mL à diluer en solution pour perfusion.

Ne prenez pas REPLAGAL si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'agalsidase alfa, l'ingrédient médicamenteux, ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de REPLAGAL ou de son contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir REPLAGAL, 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 présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants pendant la perfusion de REPLAGAL :
 - forte fièvre, frissons, transpiration, battements cardiaques rapides;
 - nausées ou vomissements;
 - maux de tête, sensation de tête légère ou fatigue;
 - urticaire;
 - enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui peut entraîner une difficulté à avaler ou à respirer.

Votre médecin ou infirmière peut interrompre temporairement la perfusion (pendant 5 à 10 minutes), jusqu'à ce que les symptômes disparaissent, puis recommencer la perfusion.

Votre médecin peut également traiter les symptômes au moyen d'autres médicaments (antihistaminiques ou corticostéroïdes). En général, vous pouvez continuer de recevoir REPLAGAL même si ces symptômes sont présents.

vous présentez une réaction allergique sévère (de type anaphylactique). L'administration de REPLAGAL sera immédiatement cessée, et votre médecin devra vous administrer un traitement approprié.

- le traitement par REPLAGAL provoque la formation d'anticorps dans votre organisme.
- vous avez une maladie du rein à un stade avancé.

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

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

- Chloroquine
- Amiodarone
- Benoquin
- Gentamicine

Comment prendre REPLAGAL :

Le traitement par REPLAGAL doit être supervisé par un médecin spécialisé dans la prise en charge de patients atteints de la maladie de Fabry ou d'autres maladies métaboliques héréditaires. L'administration de REPLAGAL à domicile peut être envisagée chez les patients qui tolèrent bien leurs perfusions.

Avant d'être utilisé, REPLAGAL doit être dilué dans une solution à 0,9 % (9 mg/mL) de chlorure de sodium. Après dilution, REPLAGAL est administré dans une veine, généralement dans le bras. La perfusion sera administrée toutes les 2 semaines. Chaque fois que vous recevrez le traitement, il faudra 40 minutes pour que REPLAGAL vous soit administré dans une veine. N'utilisez pas REPLAGAL si vous remarquez que sa couleur a changé ou si des particules étrangères sont présentes dans la solution.

Dose habituelle :

Adultes :

La dose habituelle est de 0,2 mg pour chaque kilogramme de poids, administrée par perfusion intraveineuse (dans une veine) en 40 minutes. Cette dose représente environ 14 mg ou 4 fioles (flacons de verre) de 5 mL de REPLAGAL pour une personne de poids moyen (70 kg). La perfusion intraveineuse sera administrée toutes les 2 semaines.

Enfants et adolescents :

Chez les enfants et les adolescents (de 7 à 18 ans), une dose de 0,2 mg/kg toutes les 2 semaines peut être utilisée.

Surdosage :

Aucun cas connu de surdose de REPLAGAL n'a été rapporté.

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

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

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

Les effets secondaires les plus fréquents lors du traitement par REPLAGAL comprennent les maux de tête, la douleur dans les membres, les étourdissements, la douleur au dos, la fatigue, les picotements, les maux de gorge, les frissons, la douleur, l'enflure des mains ou des pieds, la

douleur musculaire, la fatigue aggravée, les éruptions cutanées, les acouphènes, les bouffées de chaleur et les acouphènes aggravés.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez la perfusion de REPLAGAL et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Douleur abdominale	√		
Arthralgie : douleur aux articulations	√		
Asthénie : faiblesse	√		
Douleur thoracique		√	√
Toux	√		
Diarrhée	√		
Dyspnée : difficulté à respirer		√	√
Hypoesthésie : perte de sensation		√	
Rhinopharyngite : douleur dans le nez ou la gorge	√		
Nausée	√		
Douleur neuropathique : sensation de brûlure ou douleur fulgurante		√	
Palpitations : battements cardiaques très forts ou irréguliers		√	√
Pyrexie : fièvre	√		
Tremblement	√		
Vomissement	√		
COURANT			
Gêne abdominale	√		
Fibrillation auriculaire : battements cardiaques rapides et irréguliers		√	√
Serrement dans la poitrine ou la gorge		√	√
Érythème : rougeur de la peau	√		
Hypersensibilité		√	
Hypertension		√	
Malaise : mal-être	√		
Tachycardie : battements cardiaques anormalement rapides		√	√
PEU COURANT			
Réaction anaphylactique : réaction allergique sévère		√	√
Tachyarythmie : battements cardiaques rapides		√	√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Insuffisance cardiaque (essoufflement, enflure)		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez la perfusion de REPLAGAL et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Ischémie myocardique : crise cardiaque (douleur dans la poitrine, essoufflement, douleur dans un bras, le cou ou la mâchoire)		√	√
Extrasystoles ventriculaires : battements cardiaques supplémentaires irréguliers		√	√

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Conservez REPLAGAL au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de REPLAGAL :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.takeda.com/fr-ca), ou peut être obtenu en téléphonant 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 : 20 octobre 2021

REPLAGAL^{MD} et le logo REPLAGAL^{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.