

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Fabrazyme 35 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Fabrazyme contient une valeur nominale de 35 mg d'agalsidase bêta. Après reconstitution avec 7,2 ml d'eau pour préparations injectables, chaque flacon de Fabrazyme contient 5 mg/ml (35 mg/7 ml) d'agalsidase bêta. La solution reconstituée doit être ensuite diluée (cf. section 6.6).

L'agalsidase bêta est une forme recombinante humaine d' $\alpha$ -galactosidase A, produite par génie génétique à l'aide d'une culture de cellules de mammifères extraites d'ovaire de hamster chinois (CHO). La séquence des aminoacides de la forme recombinante, ainsi que la séquence nucléotidique qui l'a encodée, sont identiques à la forme naturelle de l' $\alpha$ -galactosidase.

Pour les excipients, cf. section 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Fabrazyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de la maladie de Fabry (déficit d' $\alpha$ -galactosidase A).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Fabrazyme doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints par la maladie de Fabry ou une autre maladie métabolique héréditaire.

La dose recommandée de Fabrazyme est de 1 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse. Pour des instructions supplémentaires, cf. section 6.6.

La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure) afin de minimiser l'éventualité de la survenue de réactions liées à la perfusion. Une fois la tolérance du patient établie, la vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement pour les perfusions ultérieures.

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

La tolérance et l'efficacité de Fabrazyme chez les enfants âgés de moins de 16 ans et les patients de plus de 65 ans n'ont pas été établies et aucun schéma posologique ne peut être actuellement recommandé chez ces patients.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité (réaction anaphylactique) à la substance active ou à l'un des excipients mettant en jeu le pronostic vital.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Il est attendu que la quasi-totalité des patients développe des anticorps IgG contre l'agalsidase bêta à la dose initiale conseillée, pour la plupart dans les 3 mois suivant le début du traitement.

Après une période de temps allant jusqu'à 2 ans de traitement, 63% des patients chez qui la présence d'anticorps a été vérifiée présentent une réduction significative du titre d'anticorps. Les 37% de patients restants ont présenté un titre d'anticorps en plateau.

Chez un nombre limité de patients, des anticorps IgE ont été mis en évidence. Par la suite, deux de ces patients ont fait l'objet d'une nouvelle administration de Fabrazyme, et continuent à recevoir le traitement.

Les patients possédant des anticorps contre l'agalsidase bêta présentent un risque supérieur de réactions liées à la perfusion, définies comme tout effet indésirable lié intervenant pendant la perfusion ou avant la fin de la journée de la perfusion (cf. section 4.8). Ces patients doivent être traités avec prudence lorsque l'agalsidase bêta est administrée à nouveau.

Dans un premier temps, environ la moitié des patients ont connu des réactions liées à la perfusion (cf. Section 4.8). Lors de l'essai clinique de phase III et de sa prolongation, les réactions liées à la perfusion ont été traitées grâce à la réduction de la vitesse de perfusion et au prétraitement des patients par antihistaminiques, paracétamol, ibuprofène et/ou corticostéroïdes.

Comme pour tout produit protéinique administré par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles.

Les patients ayant connu des réactions d'hypersensibilité légères ou modérées, lors du traitement par l'agalsidase bêta dans le cadre des essais cliniques, ont poursuivi le traitement après réduction de la vitesse de perfusion (~0,15 mg/min ; 10 mg/h) et prétraitement par antihistaminiques, paracétamol, ibuprofène et/ou corticostéroïdes.

Un nombre limité de patients ont connu des réactions semblant indiquer une hypersensibilité immédiate (Type I). Si des réactions sévères de type allergique ou anaphylactique se produisent, l'interruption immédiate de l'administration de Fabrazyme doit être envisagée et un traitement approprié doit être entamé. Les normes médicales actuelles de traitement d'urgence doivent être observées.

L'effet du traitement par Fabrazyme sur le rein peut être limité chez les patients atteints d'une insuffisance rénale avancée. Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer les effets potentiels de Fabrazyme sur l'affaiblissement de la fécondité.

### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude de métabolisme in vitro n'a été réalisée. Compte tenu de son métabolisme, il est improbable que l'agalsidase bêta présente une interaction médicamenteuse à médiation du cytochrome P450.

Fabrazyme ne doit pas être administré en association à la chloroquine, l'amiodarone, la bénomine ou la gentamicine, en raison d'un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire de l' $\alpha$ -galactosidase.

### 4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'agalsidase bêta chez la femme enceinte.

Les études animales n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur le développement embryonnaire/fœtal (voir section 5.3.).

Fabrazyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

L'agalsidase bêta est susceptible d'être excrétée dans le lait. Aucune donnée n'étant disponible sur les effets chez les nouveau-nés de l'exposition à l'agalsidase bêta par l'intermédiaire du lait maternel, il est recommandé d'arrêter d'allaitement en cas d'utilisation de Fabrazyme.

### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de Fabrazyme sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés en relation à Fabrazyme administré à la dose de 1 mg/kg chez un total de 58 patients, sur une période de traitement allant jusqu'à 12 mois, sont classés dans le tableau ci-dessous en fonction des différentes parties de l'organisme affectées et de leur fréquence (très fréquent : >10%, fréquent : 5-10%). Les effets indésirables ont été principalement de sévérité légère à modérée.

Affections du système nerveux	Très fréquent: Fréquent:	Céphalée, tremblement Paresthésie, étourdissement, somnolence
Affections oculaires	Fréquent:	Vision anormale, anomalie de sécrétion de larmes
Affections cardiaques	Fréquent:	Tachycardie, bradycardie
Affections vasculaires	Très fréquent: Fréquent:	Hypertension Bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Très fréquent: Fréquent:	Rhinite, dyspnée Bronchospasme, sensation de constriction du pharynx
Affections gastro-intestinales	Très fréquent: Fréquent:	Nausée, vomissement Douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent:	Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent: Fréquent:	Myalgie, douleur aux extrémités Douleur dorsale, douleur dans les jambes
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent:	Albuminurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent: Fréquent:	Tremblements, perception de température altérée, fièvre, oedème des extrémités. Douleur thoracique, fatigue, douleur, asthénie, malaise

Dans un premier temps, environ la moitié des patients ont connu des réactions liées à la perfusion. Les réactions les plus couramment rapportées ont été fièvre/frissons. Parmi les autres symptômes apparus figurent : dyspnée légère à modérée, sensation de constriction du pharynx, oppression thoracique, bouffées vasomotrices, prurit, urticaire, oedème du visage, oedème angioneurotique, rhinite, constriction bronchique, tachypnée et/ou respiration sifflante, hypertension modérée, hypotension, tachycardie, palpitations, douleur abdominale, nausée, vomissement, douleurs liées à la perfusion, dont douleur aux extrémités, myalgie, et céphalées.

Les réactions liées à la perfusion ont été traitées par la réduction de la vitesse de perfusion, combinée à l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes. Après 2 ans, moins de 37% des patients ont connu des réactions liées à la perfusion. La majorité de ces réactions peuvent être attribuées à la formation d'anticorps IgG et/ou à l'activation du complément. Chez un nombre limité de patients, des anticorps IgE ont été mis en évidence. Par la suite, deux de ces patients ont fait l'objet d'une nouvelle provocation par Fabrazyme, et continuent à recevoir le traitement.

### 4.9 Surdosage

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit à visée digestive et métabolique - enzymes.

Code ATC : A16AB04 agalsidase bêta.

La maladie de Fabry est une maladie héréditaire hétérogène et multisystémique de surcharge lysosomale, à la fois chez les hommes et chez les femmes. Elle se caractérise par un déficit en  $\alpha$ -galactosidase. L'activité réduite ou nulle de l' $\alpha$ -galactosidase provoque une accumulation de GL-3 dans de nombreux types de cellules, dont les cellules endothéliales et parenchymateuses, ce qui finit par entraîner des détériorations cliniques mettant en jeu le pronostic vital du patient en raison des complications rénales, cardiaques et cérébrovasculaires. L'objectif du traitement enzymatique substitutif est de rétablir un niveau d'activité enzymatique suffisant pour supprimer le substrat accumulé dans les tissus organiques afin de prévenir, de stabiliser ou d'inverser le déclin fonctionnel progressif de ces organes avant l'apparition de troubles irréversibles.

Après la perfusion intraveineuse, l'agalsidase bêta est rapidement éliminée de la circulation et captée par les cellules vasculaires endothéliales et parenchymateuses dans les lysosomes, probablement au travers des récepteurs du mannose-6 phosphate, du mannose et des asialoglycoprotéines.

L'efficacité et la sécurité de Fabrazyme ont été évaluées dans une étude de recherche de dose et deux études contrôlées contre placebo en double aveugle chez des patients et des patientes. Dans le cadre de l'étude de recherche de dose, les effets de l'administration de 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg une fois toutes les 2 semaines et de 1,0 et 3,0 mg/kg une fois tous les 2 jours ont été évalués. Une réduction du taux de GL-3 a été observée au niveau du rein, du cœur, de la peau et du plasma à toutes les doses. La clairance plasmatique de GL-3 s'est avérée liée à la dose administrée, mais de manière moins constante à la dose de 0,3 mg/kg. En outre, les réactions liées à la perfusion se sont également avérées liées à la dose administrée.

Dans le premier essai clinique contrôlé contre placebo, l'efficacité de Fabrazyme à éliminer le GL-3 de l'endothélium vasculaire du rein a été constatée après 20 semaines de traitement. Cette élimination a été obtenue chez 69% (20/29) des patients traités par Fabrazyme, mais chez aucun des patients recevant le placebo ( $p < 0,001$ ). Ce résultat a été corroboré par une réduction statistiquement significative des inclusions de GL-3 dans le rein, le cœur et la peau combinés, ainsi que dans chacun de ces organes, chez les patients traités par l'agalsidase bêta par rapport aux patients recevant le placebo ( $p < 0,001$ ).

Ces résultats ont été confirmés par l'analyse intermédiaire d'une prolongation en ouvert de l'essai contrôlé contre placebo, durant laquelle il était prévu que les patients des deux groupes randomisés reçoivent Fabrazyme pendant 18 mois supplémentaires. Les analyses ont mis en évidence une clairance de GL-3 dans l'endothélium vasculaire du rein chez 98% des 48 patients pour qui ces données sont disponibles.

La fonction rénale moyenne, évaluée par le biais du taux de filtration glomérulaire et du taux de créatinine sérique, est restée stable pendant deux ans de traitement par l'agalsidase bêta.

Bien qu'une amélioration de la douleur évaluée a été constatée au cours des six premiers mois, elle a été observée à la fois dans le groupe placebo et le groupe recevant la substance active. Le score de la qualité de vie évaluée s'est amélioré mais pas statistiquement au cours de deux années de traitement. Par conséquent, à l'heure actuelle, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'effet du traitement enzymatique substitutif sur la douleur et la qualité de vie. Aucune étude systématique n'a été menée pour évaluer l'effet du traitement substitutif sur les symptômes et signes neurologiques de la maladie.

Le taux plasmatique de GL-3 a rapidement retrouvé une valeur normale avec le traitement.

Une autre étude contrôlée contre placebo a été menée en double aveugle sur 82 patients pour déterminer si Fabrazyme réduisait le taux de survenue d'une affection rénale, cardiaque ou cérébrovasculaire ou de décès. Le taux des événements cliniques était nettement plus bas parmi les patients traités par Fabrazyme que parmi ceux traités par placebo (réduction du risque = 53% de la population en intention de traiter ( $p = 0,0577$ ); réduction du risque = 61% de la population traitée per-protocole ( $p = 0,0341$ ). Ce résultat était identique pour les événements rénaux, cardiaques et cérébrovasculaires.

Les résultats de ces études indiquent que le traitement par Fabrazyme à la dose de 1 mg/kg toutes les deux semaines apporte un bénéfice clinique sur les principaux critères cliniques chez les patients présentant une maladie de Fabry de stade précoce ou avancé. En raison de la lente progression de cette affection, une détection et un traitement précoces peuvent s'avérer primordiaux pour obtenir les meilleurs résultats.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie intraveineuse d'agalsidase bêta à des doses de 0,3 mg, 1 mg et 3 mg/kg de poids corporel, les valeurs AUC ont augmenté davantage que proportionnellement aux doses, en raison d'une diminution de la clairance, démontrant ainsi une clairance saturée. La demi-vie d'élimination s'est avérée liée à la dose administrée, avec des valeurs allant de 45 à 100 minutes.

Suite à l'administration par voie intraveineuse d'agalsidase bêta sur un temps de perfusion d'environ 300 minutes et à une dose de 1 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines, les concentrations plasmatiques maximales moyennes  $C_{max}$  ont été de 2000 à 3500 ng/ml; la valeur  $AUC_{\infty}$  a été de 370 à 780  $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$ . Le  $V_{ss}$  a été de 0,12 à 0,57 l/kg; la clairance plasmatique a été de 1,7 à 4,9 ml/min/kg et la demi-vie d'élimination moyenne a été de 80 à 120 minutes.

L'agalsidase bêta est une protéine pour laquelle est attendu un métabolisme de dégradation par hydrolyse peptidique. Par conséquent, il est improbable qu'une insuffisance hépatique affecte la pharmacocinétique de l'agalsidase bêta de manière cliniquement significative. L'élimination rénale de l'agalsidase bêta est considérée comme une voie mineure de clairance.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme, sur la base d'études pharmacologiques de tolérance et d'études de toxicité à dose unique, à doses répétées et de toxicité embryonnaire/fœtale. Aucune étude n'a été réalisée concernant les autres stades du développement. Aucun potentiel carcinogène et génotoxique n'est attendu.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Mannitol  
Phosphate monosodique monohydraté  
Phosphate de sodium dibasique heptahydraté.

### 6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, Fabrazyme ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, dans la même perfusion.

### 6.3 Durée de conservation

2 ans.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver entre +2 °C et +8 °C (au réfrigérateur).

#### Solutions reconstituées et diluées

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur est responsable, avant utilisation, de sa conservation en conditions d'utilisation, pour une durée n'excédant pas 24 heures entre +2 °C et +8 °C.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Fabrazyme 35 mg est fourni en flacons de 20 ml en verre transparent de Type I. La fermeture se compose d'un bouchon en butyle siliconé et d'un scellé en aluminium avec une capsule en plastique.

Formats de conditionnement : 1, 5 et 10 flacons par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée à l'aide d'eau pour préparations injectables, diluée dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9%, puis administrée par perfusion intraveineuse.

Déterminer le nombre de flacons à reconstituer sur la base du poids du patient et retirer le nombre de flacons nécessaire du réfrigérateur, afin qu'ils puissent parvenir à température ambiante.

Chaque flacon de Fabrazyme est prévu pour un usage unique.

#### Utiliser une technique aseptique

#### **Reconstitution**

Reconstituer chaque flacon Fabrazyme 35 mg avec 7,2 ml d'eau pour préparations injectables; éviter tout impact puissant de l'eau pour préparations injectables sur la poudre et éviter de faire mousser la solution en la mélangeant doucement. Le volume reconstitué est de 7,4 ml, contient 5 mg d'enzyme/ml et apparaît comme une solution transparente et incolore. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 7,0.

Avant toute dilution supplémentaire, inspecter visuellement la solution reconstituée dans chaque flacon afin de détecter toute particule ou décoloration. Ne pas utiliser de flacon présentant des particules ou une décoloration. Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons.

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

#### **Dilution**

La solution reconstituée contient 5 mg d'agalsidase bêta par ml. Prélever 7,0 ml (équivalent à 35 mg) de solution reconstituée de chaque flacon et mélanger les volumes prélevés. Les diluer ensuite avec une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% jusqu'à un volume final recommandé de 500 ml. Mélanger doucement la solution pour perfusion.

#### **Administration**

La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure) afin de minimiser l'éventualité de la survenue de réactions liées à la perfusion. Une fois la tolérance du patient établie, la vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement pour les perfusions ultérieures.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Pays-Bas

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/188/001-003

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

3 Août 2001

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01.08.2005