

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fabrazyme 35 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Fabrazyme 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fabrazyme 35 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

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).

Fabrazyme 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de Fabrazyme contient une valeur nominale de 5 mg d'agalsidase bêta. Après reconstitution avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables, chaque flacon de Fabrazyme contient 5 mg/ml d'agalsidase bêta. La solution reconstituée doit être ensuite diluée (cf. section 6.6).

L'agalsidase bêta est une forme recombinante humaine d' α -galactosidase A, produite par la technique de l'ADN recombinant 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' α -galactosidase A.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre ou lyophilisat de couleur blanche à blanchâtre.

4. DONNEES 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 en α -galactosidase A).

Fabrazyme est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 8 ans et plus.

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 de la maladie de Fabry ou une autre maladie métabolique héréditaire.

Posologie

La dose recommandée de Fabrazyme est de 1 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse.

La perfusion de Fabrazyme à domicile peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions. La décision de passer à un traitement à domicile doit être prise après évaluation et recommandation par le médecin traitant. Les patients qui présentent des effets indésirables au cours de la perfusion à domicile doivent immédiatement **interrompre la perfusion** et contacter un professionnel de santé. Les perfusions suivantes devront avoir lieu en milieu hospitalier. La dose et le débit de perfusion doivent être conformes à la prescription et ne doivent pas être modifiées sans l'accord d'un professionnel de santé.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Fabrazyme chez les enfants âgés de 0 à 7 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubrique 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite chez les enfants âgés de 5 à 7 ans. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de 0 à 4 ans.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les enfants de 8 à 16 ans.

Chez les patients qui pèsent moins de 30 kg, la vitesse de perfusion maximale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure).

Mode d'administration

Fabrazyme doit être administré par perfusion intraveineuse (IV).

La vitesse de perfusion IV initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure). La vitesse de perfusion peut être ralentie en cas de réactions associées à la perfusion (RAP).

Une fois la tolérance du patient bien établie, la vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 0,05 à 0,083 mg/min (paliers de 3 à 5 mg/heure) à chaque perfusion suivante. Dans des essais cliniques sur des patients classiques, la vitesse de perfusion a été augmentée progressivement pour atteindre une durée minimale de 2 heures. Ceci a été réalisé après 8 perfusions initiales à 0,25 mg/min (15 mg/heure), sans aucune RAP, modification de la vitesse de perfusion, ou interruption de la perfusion. Une nouvelle diminution de la durée de perfusion à 1,5 heure a été autorisée pour les patients sans nouvelle RAP au cours des 10 dernières perfusions ou effet indésirable grave rapporté au cours des 5 dernières perfusions. Chaque augmentation de vitesse de 0,083 mg/min (~ 5 mg/heure) a été maintenue pendant 3 perfusions consécutives, sans nouvelle RAP, modification de la vitesse de perfusion, ou interruption de la perfusion, avant les augmentations de vitesse suivantes.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité (réaction anaphylactique) à la substance active ou à l'un des excipients cités à la rubrique 6.1 mettant en jeu le pronostic vital.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Immunogénicité

L'agalsidase bêta (r-hαGAL) étant une protéine recombinante, le développement d'anticorps IgG est attendu chez les patients avec peu, voire pas d'activité enzymatique résiduelle. La majorité des patients a développé des anticorps IgG contre la r-hαGAL, généralement dans les trois mois suivant la première perfusion de Fabrazyme. Au cours du temps, la majorité des patients séropositifs dans les essais cliniques a montré soit (chez 40 % des patients) une tendance à la baisse des titres des anticorps (basée sur une réduction du titre supérieure ou égale à 4 fois entre le pic et la dernière mesure), soit (chez 14 % des patients) une tolérance (aucun anticorps détectable confirmé par 2 dosages consécutifs par radioimmunoprécipitation (RIP)) ou (chez 35 % des patients) a présenté un plateau.

Réactions associées à la perfusion

Les patients ayant des anticorps contre la r-hαGAL présentent un plus grand risque de présenter des réactions associées à la perfusion (RAP), définies comme tout événement indésirable associé intervenant le jour de la perfusion. Ces patients doivent être traités avec précaution lors d'une nouvelle administration d'agalsidase bêta (voir rubrique 4.8). Le statut des anticorps doit être régulièrement surveillé.

Au cours des essais cliniques, soixante sept pour cent (67 %) des patients ont présenté au moins une réaction associée à la perfusion (voir rubrique 4.8). La fréquence des RAP a diminué au cours du temps. Les patients ayant eu des réactions associées à la perfusion légères ou modérées, lors du traitement à l'agalsidase bêta pendant les essais cliniques, ont continué le traitement après une réduction du débit de perfusion (~0,15 mg/min ; 10 mg/h) et/ou un prétraitement avec des antihistaminiques, du paracétamol, de l'ibuprofène et/ou des corticostéroïdes.

Hypersensibilité

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

Un nombre limité de patients a 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 initié. Les normes médicales actuelles de traitement d'urgence doivent être appliquées. Fabrazyme a été réadministré sous surveillance attentive chez les 6 patients qui ont été testés positifs aux anticorps IgE ou qui ont eu un test cutané positif à Fabrazyme lors d'un essai clinique. Dans cet essai, la réadministration initiale du médicament était à faible dose et à un débit de perfusion plus lent (la moitié de la dose thérapeutique et à $1/25$ du débit standard initial recommandé). Une fois qu'un patient tolère la perfusion, la posologie peut être augmentée jusqu'à atteindre la dose thérapeutique de 1 mg/kg et le débit de perfusion peut être lentement augmenté selon un titrage croissant en fonction de la tolérance.

Patients atteints d'une pathologie rénale avancée

L'effet du traitement par Fabrazyme sur le rein peut être limité chez les patients atteints d'une insuffisance rénale avancée.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement enregistrés.

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

Aucune étude d'interaction ni aucune étude du métabolisme *in vitro* n'ont été réalisées. 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, le monobenzone ou la gentamicine, en raison d'un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire de l' α -galactosidase A.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données concernant l'utilisation d'agalsidase bêta chez la femme enceinte sont limitées.

En ce qui concerne la toxicité sur la reproduction, les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Fabrazyme pendant la grossesse.

Allaitement

L'agalsidase bêta est excrétée dans le lait maternel humain. L'effet de l'agalsidase bêta sur les nouveau-nés/nourrissons est inconnu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir d'utiliser Fabrazyme en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer les effets potentiels de Fabrazyme sur les troubles de la fertilité.

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

Fabrazyme peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines le jour de son administration en raison du risque d'étourdissement, de somnolence, de vertige et de syncope (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'agalsidase bêta (r-h α GAL) étant une protéine recombinante, le développement d'anticorps IgG est attendu chez les patients présentant peu voire aucune activité enzymatique résiduelle. Les patients ayant des anticorps dirigés contre la r-h α GAL présentent un plus grand risque de réaction associée à la perfusion (RAP). Un nombre limité de patients a présenté des réactions pouvant suggérer une hypersensibilité immédiate (Type I) (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables très fréquents sont les suivants : frissons, fièvre, sensation de froid, nausées, vomissements, céphalées et paresthésies. Soixante-sept pourcent (67 %) des patients ont présenté au moins une réaction associée à la perfusion. Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées depuis la commercialisation.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez un total de 168 patients (154 hommes et 14 femmes) traités avec au minimum une perfusion de Fabrazyme à la posologie de 1 mg/kg toutes les deux semaines et au maximum pendant 5 ans, sont classés dans le tableau ci-dessous en fonction des classes de systèmes d'organes affectées et de leur fréquence (très fréquents : $\geq 1/10$; fréquents : $\geq 1/100$ à $< 1/10$ et peu fréquents : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Etant donné le faible effectif de la population traitée, un effet indésirable rapporté chez un seul patient est classé comme fréquent. Les effets indésirables signalés depuis la commercialisation sont également inclus dans le tableau ci-dessous, dans la catégorie de fréquence « indéterminée » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables ont été principalement de sévérité légère à modérée.

Incidence des effets indésirables liés au traitement par Fabrazyme

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	---	rhino-pharyngite	rhinite	---
Affections du système immunitaire	---	---	---	réaction anaphylactoïde
Affections du système nerveux	céphalées, paresthésie	étourdissements, somnolence, hypoesthésie, sensation de brûlure, léthargie, syncope	hyperesthésie, tremblements	---
Affections oculaires	---	augmentation de la sécrétion lacrymale	prurit, hyperémie oculaires	---
Affections de l'oreille et du labyrinthe	---	acouphènes, vertiges	gonflement auriculaire, otalgie	---
Affections cardiaques	---	tachycardie, palpitations, bradycardie	bradycardie sinusale	---
Affections vasculaires	---	bouffées vasomotrices, hypertension, pâleur, hypotension, bouffées de chaleur	froides des extrémités	---
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	---	dyspnée, congestion nasale, constriction pharyngée, respiration sibilante, toux, dyspnée exacerbée	bronchospasme, douleur pharyngolaryngée, rhinorrhée, tachypnée, congestion des voies aériennes supérieures	hypoxie
Affections gastro-intestinales	nausées, vomissements	douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, gêne abdominale, gêne gastrique, hypoesthésie buccale, diarrhée	dyspepsie, dysphagie	---
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	---	prurit, urticaire, rash, érythème, prurit généralisé, angioedème, gonflement du visage, rash maculopapuleux	livedo reticularis, éruption cutanée érythémateuse, rash prurigineux, décoloration cutanée, gêne cutanée	vascularite leucocytoclastique
Affections musculosquelettiques et affections du tissu conjonctif	---	douleur des extrémités, myalgie, dorsalgie, spasmes musculaires, arthralgie, tension musculaire, raideur musculosquelettique	douleur musculosquelettique	---

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	frissons, fièvre, sensation de froid	fatigue, gêne thoracique, sensation de chaleur, œdème périphérique, douleurs, asthénie, douleur thoracique, œdème de la face, hyperthermie	sensation de chaleur et de froid, syndrome grippal, douleur au site de perfusion, réaction au site de perfusion, thrombose au site d'injection, malaise, œdème	---
Investigations	---	---	---	diminution de la saturation en oxygène
<p>Dans ce tableau, une fréquence $\geq 1\%$ est définie comme un effet survenant chez au moins deux patients. La terminologie des effets indésirables est basée sur le Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).</p>				

Description de certains effets indésirables

Réactions associées à la perfusion

Les réactions associées à la perfusion les plus fréquemment rapportées ont été fièvre et frissons. D'autres symptômes ont inclus : dyspnée légère ou modérée, hypoxie (diminution de la saturation en oxygène), constriction du pharynx, gêne thoracique, bouffées vasomotrices, prurit, urticaire, œdème du visage, angioedème, rhinite, bronchospasme, tachypnée, respiration sibilante, hypertension, hypotension, tachycardie, palpitations, douleur abdominale, nausées, vomissements, douleurs liées à la perfusion dont douleur aux extrémités, myalgie, et céphalées.

Les réactions associées à la perfusion ont été contrôlées par une diminution du débit de perfusion, combinée à l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes. Soixante-sept pour cent (67 %) des patients ont eu au moins une réaction associée à la perfusion. La fréquence de ces réactions a diminué au cours du temps. 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 (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Des informations limitées issues des essais cliniques suggèrent que le profil de sécurité du traitement par Fabrazyme dans la population pédiatrique, chez les patients âgés de 5-7 ans traités soit à la dose de 0,5 mg/kg toutes les 2 semaines, soit à la dose de 1,0 mg/kg toutes les 4 semaines, est comparable au profil de sécurité des patients (de plus de 7 ans) traités à la dose de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Lors des essais cliniques, des doses allant jusqu'à 3 mg/kg de poids corporel ont été utilisées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits à visée digestive et métabolique, enzymes.
Code ATC : A16AB04.

Maladie de Fabry

La maladie de Fabry est une maladie évolutive héréditaire hétérogène et multisystémique, qui touche à la fois les hommes et les femmes. Elle se caractérise par un déficit en α -galactosidase. L'activité réduite ou nulle de l' α -galactosidase se traduit par la présence de concentrations élevées de GL-3 et de sa forme soluble associée lyso-GL-3 dans le plasma ainsi qu'une accumulation de GL-3 dans les lysosomes 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.

Mécanisme d'action

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.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de Fabrazyme ont été évaluées dans deux études chez des enfants, une étude de recherche de dose, deux études contrôlées contre placebo en double aveugle, une étude d'extension en ouvert chez des patients hommes et femmes, et la littérature scientifique publiée.

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. L'élimination plasmatique du 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 sur 58 patients atteints de la maladie de Fabry, avec un phénotype classique (56 hommes et 2 femmes), 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 ($p < 0,001$). Une élimination prolongée du GL-3 de l'endothélium vasculaire rénal sous traitement à l'agalsidase bêta a aussi été démontrée lors de l'extension de cet essai en ouvert. Cette élimination a été atteinte chez 47 des 49 patients (96 %) disposant d'informations au 6^e mois, et chez 8 patients sur 8 (100 %) disposant d'informations à la fin de l'étude (jusqu'à un total de 5 années de traitement). L'élimination du GL-3 a aussi été obtenue dans plusieurs autres types de cellules rénales. Les concentrations plasmatiques de GL-3 ont été rapidement normalisées avec le traitement et sont restées normales jusqu'à 5 ans.

La fonction rénale, mesurée par le taux de filtration glomérulaire et la créatinine sérique, ainsi que la protéinurie, est restée stable chez la majorité des patients. Cependant, l'effet du traitement par Fabrazyme sur la fonction rénale a été limité chez certains patients présentant une maladie rénale avancée.

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite pour évaluer l'effet sur les signes et symptômes neurologiques, les résultats indiquent aussi que les patients peuvent obtenir une réduction de la douleur et une qualité de vie améliorée lors d'un traitement enzymatique de substitution.

Une autre étude contrôlée contre placebo a été réalisée en double aveugle sur 82 patients atteints de la maladie de Fabry, avec un phénotype classique (72 hommes et 10 femmes) 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.

Deux larges études observationnelles ont suivi un groupe de patients ($n=89$ à 105) qui ont été maintenus à une posologie standard de Fabrazyme ($1,0$ mg/kg toutes les 2 semaines), ou affectés à une posologie inférieure de Fabrazyme ($0,3-0,5$ mg/kg toutes les 2 semaines) suivi d'un changement de traitement vers l'agalsidase alfa ($0,2$ mg/kg toutes les 2 semaines) ou directement à l'agalsidase alfa ($0,2$ mg/kg toutes les 2 semaines). Compte-tenu de la conception de ces études observationnelles, multi-centriques, dans un contexte clinique de vie réelle, il y a des facteurs confusionnels qui influencent l'interprétation des résultats, dont la sélection des patients et leur affectation aux groupes de traitement et les paramètres rendus disponibles par les différents centres au cours du temps. Du fait de la rareté de la maladie de Fabry, les effectifs de ces études observationnelles se sont recoupés, et les groupes de traitement dans les deux études respectives étaient réduits. De plus, la plupart des patients atteints d'une forme plus sévère de la maladie, en particulier les hommes, ont continué leur traitement à la posologie standard de Fabrazyme, alors qu'un changement de traitement médicamenteux a été instauré plus fréquemment chez les patients atteints d'une forme moins sévère de la maladie ainsi que chez les femmes. Les comparaisons entre ces groupes doivent de ce fait être réalisées avec précaution.

Le groupe de patients traités à posologie standard de Fabrazyme n'a présenté aucun changement significatif dans les fonctions cardiaque, rénale ou neurologique ni dans les symptômes liés à la maladie de Fabry. De façon similaire, aucun changement significatif dans les fonctions cardiaque et neurologique n'a été observé chez les patients du groupe pour lequel la posologie de Fabrazyme a été diminuée. Cependant, une détérioration des paramètres rénaux, mesurée par une estimation du débit de filtration glomérulaire (eDFG), a été observée chez les patients traités à posologie réduite ($p<0,05$). Les diminutions annuelles de l'eDFG ont été atténuées chez les patients qui sont repassés à la posologie standard de Fabrazyme. Ces résultats concordent avec les données de suivi sur 10 ans issues du « Canadian Fabry Disease Initiative Registry ».

Dans les études observationnelles une augmentation des symptômes liée à la maladie de Fabry (tels que douleurs gastrointestinales, diarrhées) a été observée chez les patients pour lesquels la posologie d'agalsidase bêta a été diminuée.

De plus, dans le suivi post-commercialisation, des informations ont été recueillies auprès de patients ayant été traités avec Fabrazyme à une dose initiale de 1 mg/kg toutes les 2 semaines puis à dose réduite pendant une période prolongée. Chez certains patients, l'aggravation de certains des symptômes suivants a été spontanément rapportée : douleur, paresthésie et diarrhée, ainsi que des symptômes cardiaques, rénaux et des symptômes liés au système nerveux central. Ces symptômes sont compatibles avec une progression de la maladie de Fabry sous-jacente.

Dans une analyse conduite à partir du Registre Fabry, les incidences (95% d'intervalle de confiance) du premier événement clinique sévère chez les patients hommes atteints de la forme classique de Maladie de Fabry traités par Fabrazyme, et présentant de façon soutenue des titres d'anticorps IgG contre l'agalsidase bêta étaient de $43,98$ ($18,99$; $86,66$), $48,60$ ($32,03$; $70,70$), et $56,07$ ($30,65$; $94,07$)

pour 1000 patients-années dans les groupes de titre maximal faible, moyen et élevé, respectivement. Les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives.

Population pédiatrique

Dans une étude pédiatrique en ouvert, seize patients atteints de la maladie de Fabry (14 garçons et 2 filles, âgés de 8 à 16 ans) ont été traités pendant un an à la dose de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines. L'élimination du GL-3 de l'endothélium vasculaire cutané superficiel a été obtenue chez tous les patients qui avaient une surcharge en GL-3 à l'inclusion. Les 2 filles avaient initialement peu ou pas de surcharge en GL-3 dans l'endothélium vasculaire cutané superficiel, ce qui rend cette conclusion applicable uniquement aux patients de sexe masculin.

Dans une autre étude pédiatrique sur 5 ans en ouvert, 31 patients masculins âgés de 5 à 18 ans ont été randomisés avant la survenue de tout évènement clinique affectant les organes majeurs et traités par Fabrazyme à la dose de 0,5 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 1,0 mg/kg toutes les 4 semaines. Les résultats étaient comparables entre les 2 groupes de traitement. Après l'inclusion, lors du traitement chez 19/27 patients ont terminé l'étude sans augmentation de dose, le taux des inclusions de GL-3 au sein de l'endothélium vasculaire cutané superficiel s'est réduit à zéro ou maintenu à zéro à chaque évaluation. Les biopsies rénales réalisées à l'inclusion et à 5 ans ont été obtenues dans un sous-groupe de 6 patients : chez tous les patients, le taux des inclusions de GL-3 de l'endothélium vasculaire a été réduit ou ramené à zéro mais une variabilité importante du taux de GL-3 des podocytes a été observée, avec une réduction chez 3 patients. Dix (10) patients satisfaisaient au critère d'augmentation de dose du protocole, deux (2) ont eu une augmentation de dose à la dose recommandée de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Suite à l'administration par voie intraveineuse d'agalsidase bêta chez des adultes 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} étaient comprises entre 2000 et 3500 ng/ml ; tandis que la valeur AUC_{∞} était comprise entre 370 et 780 $\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{ml}$. Le V_{ss} était comprise entre 8.3 l et 40.8 l ; l'élimination plasmatique entre 119 et 345 ml/min et la demi-vie d'élimination moyenne entre 80 et 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 d'élimination.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de Fabrazyme a aussi été évaluée dans deux études pédiatriques. Dans une des deux études, 15 patients pédiatriques âgés de 8,5 à 16 ans et pesant entre 27,1 et 64,9 kg avec des données pharmacocinétiques disponibles, ont été traités à la dose de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines. Le poids n'a pas eu d'influence sur l'élimination de l'agalsidase bêta dans cette population. La clairance (CL) initiale était de 77 ml/min avec un volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss} de 2,6 l ; la demi-vie était de 55 min. Après la séroconversion d'IgG, la CL a diminué à 35 ml/min, le V_{ss} a augmenté à 5,4 l et la demi-vie a augmenté à 240 min. La conséquence effective de ces variations après séroconversion a été une augmentation de 2 à 3 fois de l'exposition, en considérant les valeurs AUC et C_{max} . Aucun problème inattendu de sécurité n'a été observé chez les patients ayant eu une exposition importante après séroconversion.

Dans une autre étude incluant 30 patients pédiatriques âgés de 5 à 18 ans avec des données pharmacocinétiques disponibles, traités selon deux doses plus faibles à 0,5 mg/kg toutes les 2 semaines et à 1,0 mg/kg toutes les 4 semaines, la CL moyenne était respectivement de 4,6 et 2,3 ml/min/kg, la V_{ss} moyenne était respectivement de 0,27 et 0,22 l/kg et la demi-vie d'élimination moyenne était respectivement de 88 et 107 minutes. Après une séroconversion à IgG, il n'y a pas eu de modification apparente dans la CL (resp. +24% et +6%), alors que la V_{ss} était de 1,8 et 2,2 fois supérieure, avec un effet net d'une diminution légère de la C_{max} (jusqu'à -34% et -11% resp.) et pas de modification de l'AUC (resp. -19% et -6%).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non-cliniques 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)
Phosphate monosodique monohydraté (E339)
Phosphate disodique heptahydraté (E339)

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Solutions reconstituées et diluées

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur est responsable, avant utilisation, de la conservation en conditions d'utilisation du médicament. La solution reconstituée ne doit pas être conservée et doit être rapidement diluée, seule la solution diluée peut être conservée jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Fabrazyme 35 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

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 un opercule de type flip-off en plastique.

Présentations : 1, 5 et 10 flacons par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Fabrazyme 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Fabrazyme 5 mg est fourni en flacons de 5 ml en verre transparent de Type I. La fermeture se compose d'un bouchon en butyle siliconé et d'un scellé en aluminium avec un opercule de type flip-off en plastique.

Présentations : 1, 5 et 10 flacons par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables, diluée dans une solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 %, puis administrée par perfusion intraveineuse. Une technique aseptique doit être utilisée.

Le nombre de flacons à reconstituer doit être déterminé sur la base du poids du patient et le nombre de flacons nécessaire doit être sorti du réfrigérateur afin de les laisser revenir à température ambiante (approximativement 30 minutes). Chaque flacon de Fabrazyme est exclusivement à usage unique.

Reconstitution

Fabrazyme 35 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Chaque flacon de Fabrazyme 35 mg doit être reconstitué avec 7,2 ml d'eau pour préparations injectables. Tout impact puissant de l'eau pour préparations injectables sur la poudre et la formation de mousse doivent être évités. On y parvient par un lent ajout goutte à goutte d'eau pour préparations injectables le long de la paroi intérieure du flacon et non directement sur le lyophilisat. Chaque flacon doit être roulé et incliné doucement. Le flacon ne doit pas être retourné, agité, ni secoué.

Fabrazyme 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon de Fabrazyme 5 mg doit être reconstitué avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables. Tout impact puissant de l'eau pour préparations injectables sur la poudre et la formation de mousse doivent être évités. On y parvient par un lent ajout goutte à goutte d'eau pour préparations injectables le long de la paroi intérieure du flacon et non directement sur le lyophilisat. Chaque flacon doit être roulé et incliné doucement. Le flacon ne doit pas être retourné, agité, ni secoué.

La solution reconstituée contient 5 mg d'agalsidase bêta par ml et apparaît comme une solution transparente et incolore. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 7,0. Avant toute dilution supplémentaire, la solution reconstituée dans chaque flacon doit être inspectée visuellement afin de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution ne doit pas être utilisée si des particules étrangères sont observées ou si elle présente une coloration anormale.

Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons pour minimiser la formation de particules protéiniques dans le temps.

Dilution

Fabrazyme 35 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Avant d'ajouter le volume reconstitué de Fabrazyme nécessaire pour la posologie du patient, il est recommandé de retirer un volume égal de solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % de la poche de perfusion.

L'air à l'intérieur de la poche de perfusion doit être éliminé pour minimiser l'interface air/liquide.

Un volume de 7,0 ml (équivalent à 35 mg) de solution reconstituée de chaque flacon jusqu'au volume total requis doit être prélevé lentement pour la dose du patient. Les aiguilles à filtre ne doivent pas être utilisées et la formation de mousse doit être évitée.

La solution reconstituée doit être injectée lentement directement dans la solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % (et non dans une éventuelle poche d'air restante) jusqu'à une concentration finale comprise entre 0,05 mg/ml et 0,7 mg/ml. Le volume total de la solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour la perfusion (entre 50 et 500 ml) doit être déterminé en fonction de la dose individuelle. Pour des doses inférieures à 35 mg, un minimum de 50 ml doit être utilisé ; pour des doses de 35 à 70 mg, un minimum de 100 ml doit être utilisé ; pour des doses de 70 à 100 mg, un minimum de 250 ml doit être utilisé et pour les doses supérieures à 100 mg, seulement 500 ml doivent être utilisés. La poche de perfusion doit être retournée doucement ou massée légèrement pour mélanger la solution diluée. La poche de perfusion ne doit pas être secouée ou agitée de façon excessive.

Fabrazyme 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Avant d'ajouter le volume reconstitué de Fabrazyme nécessaire pour la posologie du patient, il est recommandé de retirer un volume égal de solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % de la poche de perfusion.

L'air à l'intérieur de la poche de perfusion doit être éliminé pour minimiser l'interface air/liquide.

Un volume de 1,0 ml (équivalent à 5 mg) de solution reconstituée de chaque flacon jusqu'au volume total requis doit être prélevé lentement pour la dose du patient. Les aiguilles à filtre ne doivent pas être utilisées et la formation de mousse doit être évitée.

La solution reconstituée doit être injectée lentement directement dans la solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % (et non dans une éventuelle poche d'air restante) jusqu'à une concentration finale comprise entre 0,05 mg/ml et 0,7 mg/ml. Le volume total de la solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour la perfusion (entre 50 et 500 ml) doit être déterminé en fonction de la dose individuelle. Pour des doses inférieures à 35 mg, un minimum de 50 ml doit être utilisé ; pour des doses de 35 à 70 mg, un minimum de 100 ml doit être utilisé ; pour des doses de 70 à 100 mg, un minimum de 250 ml doit être utilisé et pour les doses supérieures à 100 mg, seulement 500 ml doivent être utilisés. La poche de perfusion doit être retournée doucement ou massée légèrement pour mélanger la solution diluée. La poche de perfusion ne doit pas être secouée ou agitée de façon excessive.

Administration

Il est recommandé d'administrer la solution diluée avec un filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéinique pour retenir les particules protéiniques, ce qui n'entraînera pas de perte d'activité de l'agalsidase bêta. La vitesse de perfusion IV initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure). La vitesse de perfusion peut être ralentie en cas de réactions associées à la perfusion (RAP).

Une fois la tolérance du patient bien établie, la vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 0,05 à 0,083 mg/min (paliers de 3 à 5 mg/heure) à chaque perfusion suivante. Dans des essais cliniques sur des patients classiques, la vitesse de perfusion a été augmentée par paliers pour atteindre une durée minimale de 2 heures. Ceci a été réalisé après 8 perfusions initiales à 0,25 mg/min (15 mg/heure), sans aucune RAP, modification de la vitesse de perfusion, ou interruption de la perfusion. Une nouvelle diminution du temps de perfusion à 1,5 heure a été autorisée pour les patients sans nouvelle RAP au cours des 10 dernières perfusions ou effet indésirable grave rapporté au cours des 5 dernières perfusions. Chaque augmentation de vitesse de 0,083 mg/min (~ 5 mg/heure) a été maintenue pendant 3 perfusions consécutives, sans nouvelle RAP, modification de la vitesse de perfusion, ou interruption de la perfusion, avant les augmentations de vitesse suivantes. Chez les patients qui pèsent moins de 30 kg, la vitesse de perfusion maximale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure).

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/188/001
EU/1/01/188/002
EU/1/01/188/003
EU/1/01/188/004
EU/1/01/188/005
EU/1/01/188/006

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

Date de première autorisation : 03 août 2001

Date de renouvellement : 28 juillet 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Genzyme Corporation
8, 45, 68, 74, 80 New York Avenue
Framingham
MA 01701
Etats-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence Européenne des Médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant l'utilisation à domicile de Fabrazyme, dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM doit convenir du contenu et du format du programme éducationnel, incluant les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec les autorités nationales compétentes.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'assurera que dans chaque État membre où Fabrazyme est commercialisé, tous les professionnels de santé pouvant prescrire Fabrazyme, reçoivent le kit éducationnel suivant qui inclut les guides destinés aux professionnels de santé et aux patients/aidants.

Matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé :

Les matériels éducationnels destinés aux professionnels de santé comprennent les éléments suivants :

- Le guide destiné aux professionnels de santé
- Le résumé des Caractéristiques du Produit

Guide destiné aux professionnels de santé :

Afin de réduire le risque de réactions d'hypersensibilité et d'erreurs médicamenteuses dans le cadre de perfusion à domicile, le guide destiné aux professionnels de santé contient les informations clés de sécurité suivantes, en tant que supports pour les professionnels de santé (prescripteur et / ou administrant Fabrazyme) dans la prise en charge des patients recevant Fabrazyme à domicile :

Informations à l'attention des professionnels de santé prescripteur Fabrazyme :

- Informations sur le risque d'erreurs médicamenteuses potentiellement liées à l'utilisation de Fabrazyme à domicile,
- Critères permettant de déterminer l'éligibilité à la perfusion à domicile,
- Utilisation du carnet de suivi,
- Information sur la nécessité de fournir le matériel destiné aux patients à tous les patients recevant des perfusions de Fabrazyme à domicile.

Informations à l'attention des professionnels de santé administrant Fabrazyme :

- Informations sur le risque d'erreurs médicamenteuses potentiellement liées à l'utilisation de Fabrazyme à domicile, en mettant l'accent sur les actions nécessaires pour prévenir les erreurs médicamenteuses pouvant survenir à domicile,
- Informations sur le risque de réactions d'hypersensibilité, dont les signes et symptômes d'hypersensibilité et les actions recommandées en cas de symptômes,
- Utilisation du carnet de suivi,
- Informations sur la préparation et l'administration de la perfusion de Fabrazyme,
- Formation sur la préparation et l'administration de la perfusion de Fabrazyme (pour les patients qui vont s'auto-administrer le médicament),
- Informations sur la nécessité de fournir le matériel destiné aux patients à tous les patients recevant des perfusions à domicile de Fabrazyme.

Matériel éducationnel destiné aux patients :

Les matériels éducationnels destinés aux patients comprennent les éléments suivants :

- Le guide destiné aux patients
- La notice d'information des patients

Guide destiné aux patients :

Le guide destiné aux patients contient les éléments suivants :

- Informations sur le risque de réactions d'hypersensibilité, dont les signes et symptômes d'hypersensibilité et les actions recommandées en cas de symptômes,
- Utilisation du carnet de suivi,
- Des instructions claires, étape par étape, sur la reconstitution et l'administration du médicament (applicables uniquement à ceux qui s'auto-administrent le produit).

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

L'EMBALLAGE EXTERIEUR (1 FLACON, 5 FLACONS, 10 FLACONS)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fabrazyme 35 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
agalsidase bêta

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

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.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol (E421)
Phosphate monosodique monohydraté (E339)
Phosphate disodique heptahydraté (E339)
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion.
5 flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion.
10 flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée devrait être éliminée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/188/001, 1 flacon poudre pour solution à diluer pour perfusion
EU/1/01/188/002, 5 flacons poudre pour solution à diluer pour perfusion
EU/1/01/188/003, 10 flacons poudre pour solution à diluer pour perfusion

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Fabrazyme 35 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Fabrazyme 35 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
agalsidase bêta
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

L'EMBALLAGE EXTERIEUR (1 FLACON, 5 FLACONS, 10 FLACONS)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fabrazyme 5 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
agalsidase bêta

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque flacon de Fabrazyme contient une valeur nominale de 5 mg d'agalsidase bêta. Après reconstitution avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables, chaque flacon de Fabrazyme contient 5 mg/ml d'agalsidase bêta..

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol (E421)
Phosphate monosodique monohydraté (E339)
Phosphate disodique heptahydraté (E339)
Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

1 flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion.
5 flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion.
10 flacons de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Réservé à un usage unique.
Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée devrait être éliminée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/188/004, 1 flacon poudre pour solution à diluer pour perfusion
EU/1/01/188/005, 5 flacons poudre pour solution à diluer pour perfusion
EU/1/01/188/006, 10 flacons poudre pour solution à diluer pour perfusion

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Fabrazyme 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Fabrazyme 5 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
agalsidase bêta
Voie intraveineuse.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6. AUTRES

A conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Fabrazyme 35 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion agalsidase bêta

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Fabrazyme et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Fabrazyme ?
3. Comment utiliser Fabrazyme ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Fabrazyme ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Fabrazyme et dans quel cas est-il utilisé ?

Fabrazyme contient la substance active agalsidase bêta et est utilisé en tant que traitement enzymatique substitutif dans la maladie de Fabry, où le niveau d'activité enzymatique de l' α -galactosidase est nul ou inférieur à la normale. Si vous souffrez de la maladie de Fabry, une substance grasse appelée globotriaosylcéramide (GL-3) n'est pas éliminée des cellules de votre organisme et commence à s'accumuler dans les parois des vaisseaux sanguins de vos organes.

Fabrazyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de la maladie de Fabry.

Fabrazyme est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 8 ans et plus.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Fabrazyme ?

Ne pas utiliser Fabrazyme

Si vous êtes allergique à l'agalsidase bêta ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Fabrazyme.

Si vous êtes traité par Fabrazyme, vous pouvez présenter des réactions liées à la perfusion. Il s'agit d'effets indésirables qui se produisent pendant la perfusion ou jusqu'à la fin du jour de la perfusion (voir rubrique 4). Si vous présentez ce type de réaction, **avertissez votre médecin immédiatement**. Il pourrait être nécessaire de vous prescrire d'autres médicaments pour éviter la survenue de telles réactions.

Enfants et adolescents

Aucune étude clinique n'a été menée chez les enfants de 0 à 4 ans. Les risques et les bénéfices de Fabrazyme chez les enfants âgés de 5 à 7 ans n'a pas encore été établi. Aucune dose ne peut donc être recommandée pour cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Fabrazyme

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant de la chloroquine, de l'amiodarone, du monobenzone ou de la gentamicine. Il existe un risque théorique de réduction de l'activité de l'agalsidase bêta.

Grossesse, allaitement et fertilité

Les données concernant l'utilisation de Fabrazyme chez la femme enceinte sont limitées. Par précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Fabrazyme pendant la grossesse. Fabrazyme passe dans le lait maternel. Discutez avec votre médecin des risques et des bénéfices de l'allaitement par rapport à la poursuite du traitement par Fabrazyme.

Aucune étude n'a été menée concernant l'effet de Fabrazyme sur la fécondité.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines si vous ressentez des étourdissements, une somnolence, des vertiges ou des évanouissements pendant ou juste après l'administration de Fabrazyme (voir rubrique 4.). Parlez-en d'abord à votre médecin.

Fabrazyme contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Fabrazyme ?

Fabrazyme est administré par goutte-à-goutte dans une veine (par perfusion intraveineuse). Ce médicament est fourni sous la forme d'une poudre, qui est mélangée avec de l'eau stérile avant utilisation (voir les informations destinées aux professionnels de la santé à la fin de la notice). Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas de doute, demandez à votre médecin.

Fabrazyme ne doit être utilisé que sous la surveillance d'un médecin ayant des compétences en traitement de la maladie de Fabry. Votre médecin peut vous proposer un traitement à domicile si vous répondez à certains critères. Si vous souhaitez être traité à domicile, adressez-vous à votre médecin.

La dose recommandée de Fabrazyme pour les adultes est de 1 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'une maladie rénale.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose recommandée de Fabrazyme pour les enfants et les adolescents de 8 à 16 ans est de 1 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'une maladie rénale.

Si vous avez utilisé plus de Fabrazyme que vous n'auriez dû

Il a été démontré que des doses allant jusqu'à 3 mg/kg de poids corporel ne présentaient aucun risque.

Si vous oubliez d'utiliser Fabrazyme

Si vous avez manqué une perfusion de Fabrazyme, veuillez en informer votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lors des essais cliniques, des effets indésirables ont principalement été observés chez les patients pendant l'administration du médicament ou peu de temps après ("réactions associées à la perfusion"). Des réactions allergiques sévères mettant en jeu le pronostic vital ("réactions anaphylactoïdes") ont été signalées chez certains patients. Si vous présentez des effets indésirables graves, **contactez votre médecin immédiatement**.

Les effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) incluent : des frissons, de la fièvre, une sensation de froid, des nausées, des vomissements, des céphalées et des sensations cutanées anormales telles que des brûlures ou des picotements. Votre médecin peut décider de diminuer la vitesse de perfusion ou de vous administrer des médicaments supplémentaires pour prévenir ces réactions.

Liste d'autres effets indésirables :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- douleur thoracique
- respiration difficile
- pâleur
- démangeaison
- sécrétion anormale de larmes
- sensation de faiblesse
- acouphène
- congestion nasale
- diarrhée
- rougeur
- douleurs musculaires
- augmentation de la pression artérielle
- gonflement soudain du visage ou de la gorge
- œdème des extrémités
- vertige
- gêne de l'estomac
- spasmes musculaires
- somnolence
- accélération du rythme cardiaque
- douleur abdominale
- douleur dorsale
- éruptions cutanées
- fréquence cardiaque faible
- léthargie
- syncope
- toux
- gêne abdominale
- gonflement du visage
- douleurs articulaires
- diminution de la pression artérielle
- gêne thoracique
- œdème facial
- gêne respiratoire exacerbée
- tension musculaire
- fatigue
- bouffées vasomotrices
- douleur
- sensation de gorge serrée
- étourdissement
- palpitations
- sensibilité réduite à la douleur
- sensation de brûlure
- respiration sifflante
- urticaire
- douleurs des extrémités
- rhinopharyngite
- bouffées de chaleur
- sensation de chaleur
- hyperthermie
- réduction de la sensibilité buccale
- raideur musculosquelettique

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- tremblement
- yeux rouges
- douleurs dans les oreilles
- maux de gorge
- respiration rapide
- éruption cutanée avec démangeaisons
- démangeaisons oculaires
- oreilles enflées
- bronchospasme
- écoulement nasal
- brûlures d'estomac
- gêne cutanée
- faible fréquence cardiaque en raison de troubles de conduction
- sensibilité accrue à la douleur
- congestion des voies respiratoires supérieures
- éruption cutanée de couleur rouge
- décoloration de la peau (taches violacées)

- sensation de chaud et de froid
- difficulté à avaler
- douleur au site de perfusion
- réaction au site de perfusion
- douleur musculosquelettique
- rhinite
- maladie de type grippal
- malaise
- membres froids
- coagulation au point d'injection
- décoloration de la peau
- œdème

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- diminution du taux d'oxygène dans le sang
- inflammation grave des vaisseaux sanguins

Chez certains patients initialement traités à la dose recommandée et dont la dose a ensuite été réduite pendant une période prolongée, certains symptômes de la maladie de Fabry ont été signalés plus fréquemment.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Fabrazyme ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts

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

Solutions reconstituées et diluées

La solution reconstituée ne doit pas être conservée et doit être rapidement diluée, seule la solution diluée peut être conservée jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Fabrazyme ?

- La substance active est l'agalsidase bêta, un flacon contient 35 mg. Après reconstitution, chaque flacon contient 5 mg d'agalsidase bêta par ml.
- Les autres composants sont :
 - Mannitol (E421)
 - Phosphate monosodique monohydraté (E339)
 - Phosphate disodique heptahydraté (E339)

Qu'est-ce que Fabrazyme et contenu de l'emballage extérieur ?

Fabrazyme est fourni sous forme de poudre de couleur blanche à blanchâtre. Après reconstitution, Fabrazyme est un liquide clair incolore, sans matière étrangère. La solution reconstituée doit être

ensuite diluée. Présentations : 1,5 et 10 flacons par emballage. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Pays-Bas.

Fabricant

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

United Kingdom (Irlande du Nord)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Mode d'emploi – reconstitution, dilution et administration

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

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. La solution reconstituée ne doit pas être conservée et doit être rapidement diluée. Seule la solution diluée peut être conservée jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Utiliser une technique aseptique

1. Le nombre de flacons à reconstituer doit être déterminé sur la base du poids du patient et le nombre de flacons nécessaire doit être sorti du réfrigérateur afin de les laisser revenir à température ambiante (approximativement 30 minutes). Chaque flacon de Fabrazyme est exclusivement à usage unique.

Reconstitution

2. Chaque flacon de Fabrazyme 35 mg doit être reconstitué avec 7,2 ml d'eau pour préparations injectables. Tout impact puissant de l'eau pour préparations injectables sur la poudre et la formation de mousse doivent être évités. On y parvient par un lent ajout goutte à goutte d'eau pour préparations injectables le long de la paroi intérieure du flacon et non directement sur le lyophilisat. Chaque flacon doit être roulé et incliné doucement. Le flacon ne doit pas être retourné, agité, ni secoué.
3. La solution reconstituée contient 5 mg d'agalsidase bêta par ml et apparaît comme une solution transparente et incolore. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 7,0. Avant toute dilution supplémentaire la solution reconstituée dans chaque flacon doit être inspectée visuellement afin de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution ne doit pas être utilisée si des particules étrangères sont observées ou si elle présente une coloration anormale.

- Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons pour minimiser la formation de particules protéiniques dans le temps.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Dilution

- Avant d'ajouter le volume reconstitué de Fabrazyme nécessaire pour la posologie du patient, il est recommandé de retirer un volume égal de solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % de la poche de perfusion.
- L'air à l'intérieur de la poche de perfusion doit être éliminé pour minimiser l'interface air/liquide.
- Un volume de 7,0 ml (équivalant à 35 mg) de solution reconstituée de chaque flacon jusqu'au volume total requis doit être prélevé lentement pour la dose du patient. Les aiguilles à filtre ne doivent pas être utilisées et la formation de mousse doit être évitée.
- La solution reconstituée doit être injectée lentement directement dans la solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % (et non dans une éventuelle poche d'air restante) jusqu'à une concentration finale comprise entre 0,05 mg/ml et 0,7 mg/ml. Le volume total de la solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour la perfusion (entre 50 et 500 ml) doit être déterminé en fonction de la dose individuelle. Pour des doses inférieures à 35 mg, un minimum de 50 ml doit être utilisé ; pour des doses de 35 à 70 mg, un minimum de 100 ml doit être utilisé ; pour des doses de 70 à 100 mg, un minimum de 250 ml doit être utilisé et pour les doses supérieures à 100 mg, seulement 500 ml doivent être utilisés. La poche de perfusion doit être retournée doucement ou massée légèrement pour mélanger la solution diluée. La poche de perfusion ne doit pas être secouée ou agitée de façon excessive.

Administration

- Il est recommandé d'administrer la solution diluée à travers un filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéinique pour retenir les particules protéiniques, ce qui n'entraînera pas de perte d'activité de l'agalsidase bêta. La vitesse de perfusion IV initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure). La vitesse de perfusion peut être ralentie en cas de réactions associées à la perfusion (RAP).

Une fois la tolérance du patient bien établie, la vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 0,05 à 0,083 mg/min (paliers de 3 à 5 mg/heure) à chaque perfusion suivante. Dans des essais cliniques sur des patients classiques, la vitesse de perfusion a été augmentée par paliers jusqu'à atteindre une durée minimale de 2 heures. Ceci a été réalisé après 8 perfusions initiales à 0,25 mg/min (15 mg/heure), sans aucune RAP, modification de la vitesse de perfusion, ou interruption de la perfusion. Une nouvelle diminution du temps de perfusion à 1,5 heure a été autorisée pour les patients sans nouvelle RAP au cours des 10 dernières perfusions ou effet indésirable grave rapporté au cours des 5 dernières perfusions. Chaque augmentation de vitesse de 0,083 mg/min (~5 mg/heure) a été maintenue pendant trois perfusions consécutives, sans nouvelle RAP, modification de la vitesse de perfusion, ou interruption de la perfusion, avant les augmentations de la vitesse suivantes.

Chez les patients qui pèsent moins de 30 kg, la vitesse de perfusion maximale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure).

Notice : information de l'utilisateur

Fabrazyme 5 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion agalsidase bêta

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice (voir rubrique 4).

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Fabrazyme et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Fabrazyme ?
3. Comment utiliser Fabrazyme ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Fabrazyme ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Fabrazyme et dans quel cas est-il utilisé ?

Fabrazyme contient la substance active agalsidase bêta et est utilisé en tant que traitement enzymatique substitutif dans la maladie de Fabry, où le niveau d'activité enzymatique de l' α -galactosidase est nul ou inférieur à la normale. Si vous souffrez de la maladie de Fabry, une substance grasse appelée globotriaosylcéramide (GL-3) n'est pas éliminée des cellules de votre organisme et commence à s'accumuler dans les parois des vaisseaux sanguins de vos organes.

Fabrazyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de la maladie de Fabry.

Fabrazyme est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 8 ans et plus.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Fabrazyme ?

Ne pas utiliser Fabrazyme

Si vous êtes allergique à l'agalsidase bêta ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Fabrazyme.

Si vous êtes traité par Fabrazyme, vous pouvez présenter des réactions liées à la perfusion. Il s'agit d'effets indésirables qui se produisent pendant la perfusion ou jusqu'à la fin du jour de la perfusion (voir rubrique 4). Si vous présentez ce type de réaction, **avertissez votre médecin immédiatement**. Il pourrait être nécessaire de vous prescrire d'autres médicaments pour éviter la survenue de telles réactions.

Enfants et adolescents

Aucune étude clinique n'a été menée chez les enfants de 0 à 4 ans. Les risques et les bénéfices de Fabrazyme chez les enfants âgés de 5 à 7 ans n'a pas encore été établi. Aucune dose ne peut donc être recommandée pour cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Fabrazyme

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant de la chloroquine, de l'amiodarone, du monobenzone ou de la gentamicine. Il existe un risque théorique de réduction de l'activité de l'agalsidase bêta.

Grossesse, allaitement et fertilité

Les données concernant l'utilisation de Fabrazyme chez la femme enceinte sont limitées. Par précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Fabrazyme pendant la grossesse. Fabrazyme passe dans le lait maternel. Discutez avec votre médecin des risques et des bénéfices de l'allaitement par rapport à la poursuite du traitement par Fabrazyme.

Aucune étude n'a été menée concernant l'effet de Fabrazyme sur la fécondité.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines si vous ressentez des étourdissements, une somnolence, des vertiges ou des évanouissements pendant ou juste après l'administration de Fabrazyme (voir rubrique 4) Parlez-en d'abord à votre médecin.

Fabrazyme contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Fabrazyme ?

Fabrazyme est administré par goutte-à-goutte dans une veine (par perfusion intraveineuse). Ce médicament est fourni sous la forme d'une poudre, qui est mélangée avec de l'eau stérile avant utilisation (voir les informations destinées aux professionnels de la santé à la fin de la notice). Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas de doute, demandez à votre médecin.

Fabrazyme ne doit être utilisé que sous la surveillance d'un médecin ayant des compétences en traitement de la maladie de Fabry. Votre médecin peut vous proposer un traitement à domicile si vous répondez à certains critères. Si vous souhaitez être traité à domicile, adressez-vous à votre médecin.

La dose recommandée de Fabrazyme pour les adultes est de 1 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'une maladie rénale.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose recommandée de Fabrazyme pour les enfants et les adolescents de 8 à 16 ans est de 1 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines. Aucune modification de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'une maladie rénale.

Si vous avez utilisé plus de Fabrazyme que vous n'auriez dû

Il a été démontré que des doses allant jusqu'à 3 mg/kg de poids corporel ne présentaient aucun risque.

Si vous oubliez d'utiliser Fabrazyme

Si vous avez manqué une perfusion de Fabrazyme, veuillez en informer votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Lors des essais cliniques, des effets indésirables ont principalement été observés chez les patients pendant l'administration du médicament ou peu de temps après ("réactions associées à la perfusion"). Des réactions allergiques sévères mettant en jeu le pronostic vital ("réactions anaphylactoïdes") ont été signalées chez certains patients. Si vous présentez des effets indésirables graves, **contactez votre médecin immédiatement**.

Les effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) incluent : des frissons, de la fièvre, une sensation de froid, des nausées, des vomissements, des céphalées et des sensations cutanées anormales telles que des brûlures ou des picotements. Votre médecin peut décider de diminuer la vitesse de perfusion ou de vous administrer des médicaments supplémentaires pour prévenir ces réactions.

Liste d'autres effets indésirables :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100 à 1 patient sur 10) :

- douleur thoracique
- somnolence
- fatigue
- respiration difficile
- accélération du rythme cardiaque
- bouffées vasomotrices
- pâleur
- douleur abdominale
- douleur
- démangeaison
- douleur dorsale
- sensation de gorge serrée
- sécrétion anormale de larmes
- éruptions cutanées
- étourdissement
- sensation de faiblesse
- fréquence cardiaque faible
- palpitations
- acouphène
- léthargie
- sensibilité réduite à la douleur
- congestion nasale
- syncope
- sensation de brûlure
- diarrhée
- toux
- respiration sifflante
- rougeur
- gêne abdominale
- urticaire
- douleurs musculaires
- gonflement du visage
- douleurs dans les extrémités
- augmentation de la pression artérielle
- douleurs articulaires
- rhinopharyngite
- gonflement soudain du visage ou de la gorge
- diminution de la pression artérielle
- bouffées de chaleur
- œdème des extrémités
- gêne thoracique
- sensation de chaleur
- vertige
- œdème facial
- hyperthermie
- gêne de l'estomac
- gêne respiratoire exacerbée
- réduction de la sensibilité buccale
- spasmes musculaires
- tension musculaire
- raideur musculosquelettique

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000 à 1 patient sur 100) :

- tremblement
- démangeaisons oculaires
- faible fréquence cardiaque en raison de troubles de conduction
- yeux rouges
- oreilles enflées
- sensibilité accrue à la douleur
- douleurs dans les oreilles
- bronchospasme
- congestion des voies respiratoires supérieures
- maux de gorge
- écoulement nasal
- éruption cutanée de couleur rouge

- respiration rapide
- éruption cutanée avec démangeaisons
- sensation de chaud et de froid
- difficulté à avaler
- douleur au site de perfusion
- réaction au site de perfusion
- brûlures d'estomac
- gêne cutanée
- douleur musculosquelettique
- rhinite
- maladie de type grippal
- malaise
- décoloration de la peau (taches violacées)
- membres froids
- coagulation au point d'injection
- décoloration de la peau
- œdème

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- diminution du taux d'oxygène dans le sang
- inflammation grave des vaisseaux sanguins

Chez certains patients initialement traités à la dose recommandée et dont la dose a ensuite été réduite pendant une période prolongée, certains symptômes de la maladie de Fabry ont été signalés plus fréquemment.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Fabrazyme ?

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts

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

Solutions reconstituées et diluées

La solution reconstituée ne doit pas être conservée et doit être rapidement diluée, seule la solution diluée peut être conservée jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Fabrazyme ?

- La substance active est l'agalsidase bêta, un flacon contient 5 mg. Après reconstitution, chaque flacon contient 5 mg d'agalsidase bêta par ml.
- Les autres composants sont :
 - Mannitol (E421)
 - Phosphate monosodique monohydraté (E339)
 - Phosphate disodique heptahydraté (E339)

Qu'est-ce que Fabrazyme et contenu de l'emballage extérieur ?

Fabrazyme est fourni sous forme de poudre de couleur blanche à blanchâtre. Après reconstitution, Fabrazyme est un liquide clair incolore, sans matière étrangère. La solution reconstituée doit être ensuite diluée. Présentations : 1,5 et 10 flacons par emballage. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Pays-Bas.

Fabricant

Genzyme Ireland Limited, LDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

United Kingdom (Irlande du Nord)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Mode d'emploi – reconstitution, dilution et administration

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

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. La solution reconstituée ne doit pas être conservée et doit être rapidement diluée. Seule la solution diluée peut être conservée jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Utiliser une technique aseptique

1. Le nombre de flacons à reconstituer doit être déterminé sur la base du poids du patient et le nombre de flacons nécessaire doit être sorti du réfrigérateur afin de les laisser revenir à température ambiante (approximativement 30 minutes). Chaque flacon de Fabrazyme est exclusivement à usage unique.

Reconstitution

2. Chaque flacon de Fabrazyme 5 mg doit être reconstitué avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables. Tout impact puissant de l'eau pour préparations injectables sur la poudre et la formation de mousse doivent être évités. On y parvient par un lent ajout goutte à goutte d'eau pour préparations injectables le long de la paroi intérieure du flacon et non directement sur le lyophilisat. Chaque flacon doit être roulé et incliné doucement. Le flacon ne doit pas être retourné, agité, ni secoué.
3. La solution reconstituée contient 5 mg d'agalsidase bêta par ml et apparaît comme une solution transparente et incolore. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 7,0. Avant toute dilution supplémentaire la solution reconstituée dans chaque flacon doit être inspectée visuellement afin de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution ne doit pas être utilisée si des particules étrangères sont observées ou si elle présente une coloration anormale.

- Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons pour minimiser la formation de particules protéiniques dans le temps.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Dilution

- Avant d'ajouter le volume reconstitué de Fabrazyme nécessaire pour la posologie du patient, il est recommandé de retirer un volume égal de solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % de la poche de perfusion.
- L'air à l'intérieur de la poche de perfusion doit être éliminé pour minimiser l'interface air/liquide.
- Un volume de 1,0 ml (équivalant à 5 mg) de solution reconstituée de chaque flacon jusqu'au volume total requis doit être prélevé lentement pour la dose du patient. Les aiguilles à filtres ne doivent pas être utilisées et la formation de mousse doit être évitée.
- La solution reconstituée doit être injectée lentement directement dans la solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % (et non dans une éventuelle poche d'air restante) jusqu'à une concentration finale comprise entre 0,05 mg/ml et 0,7 mg/ml. Le volume total de la solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour la perfusion (entre 50 et 500 ml) doit être déterminé en fonction de la dose individuelle. Pour des doses inférieures à 35 mg, un minimum de 50 ml doit être utilisé ; pour des doses de 35 à 70 mg, un minimum de 100 ml doit être utilisé ; pour des doses de 70 à 100 mg, un minimum de 250 ml doit être utilisé et pour les doses supérieures à 100 mg, seulement 500 ml doivent être utilisés. La poche de perfusion doit être retournée doucement ou massée légèrement pour mélanger la solution diluée. La poche de perfusion ne doit pas être secouée ou agitée de façon excessive.

Administration

- Il est recommandé d'administrer la solution diluée à travers un filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéinique pour retenir les particules protéiniques, ce qui n'entraînera pas de perte d'activité de l'agalsidase bêta. La vitesse de perfusion IV initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure). La vitesse de perfusion peut être ralentie en cas de réactions associées à la perfusion. (RAP)

Une fois la tolérance du patient bien établie, la vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 0,05 à 0,083 mg/min (paliers de 3 à 5 mg/heure) à chaque perfusion suivante. Dans des essais cliniques sur des patients classiques, la vitesse de perfusion a été augmentée par paliers pour atteindre une durée minimale de 2 heures. Ceci a été réalisé après 8 perfusions initiales à 0,25 mg/min (15 mg/heure), sans RAP, modification de la vitesse de perfusion, ou interruption de la perfusion. Une nouvelle diminution du temps de perfusion à 1,5 heure a été autorisée pour les patients sans nouvelle RAP au cours des 10 dernières perfusions ou effet indésirable grave rapporté au cours des 5 dernières perfusions. Chaque augmentation de vitesse de 0,083 mg/min (~ 5 mg/heure) a été maintenue pendant 3 perfusions consécutives, sans nouvelle RAP, modification de la vitesse de perfusion, ou interruption de la perfusion, avant les augmentations de vitesse suivantes.

Chez les patients qui pèsent moins de 30 kg, la vitesse de perfusion maximale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure).