

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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' 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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Poudre ou culot lyophilisé 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.

Des schémas posologiques alternatifs ont été utilisés dans des études cliniques. Dans l'une d'entre elles, après une dose initiale de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 6 mois, une dose de 0,3 mg/kg toutes les 2 semaines peut maintenir l'élimination du GL-3 dans certains types de cellules chez certains patients. Néanmoins, la pertinence clinique à long terme de ces résultats n'a pas été établie (cf. section 5.1).

La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure) afin de minimiser l'éventuelle 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 suivantes.

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

Patients présentant une insuffisance rénale

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

Patients présentant une insuffisance hépatique

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

Patients 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

Aucune étude n'a été conduite chez des enfants de 0 à 7 ans et aucune posologie ne peut actuellement être recommandée chez les patients de cette tranche d'âge puisque la tolérance et l'efficacité n'ont pas encore été établies. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les enfants de 8 à 16 ans.

Mode d'administration

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 du titre 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.

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 monobenzène ou la gentamicine, en raison d'un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire de l' α -galactosidase.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 par rapport au développement embryonnaire/fœtal (voir rubrique 5.3.).

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

Allaitement

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 l'allaitement en cas d'utilisation de Fabrazyme.

Fécondité

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

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 tolérance

L'agalsidase bêta (r-hαGAL) 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-hαGAL présentent un plus grand risque de réaction associée à la perfusion (RAP). Un nombre limité de patients a présenté une réaction pouvant suggérer une hypersensibilité immédiate (Type I) (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables très fréquents sont les suivants : frissons, pyrexie, sensations 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 avec une 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 différentes parties de l'organisme 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	---	larmolement accru	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	refroidissement des membres	---
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	---	dyspnée, congestion nasale, constriction pharyngée, respiration sifflante, toux, dyspnée exacerbée	bronchospasme, douleur pharyngolaryngée, rhinorrhée, tachypnée, congestion des voies respiratoires 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, éruption cutanée, érythème, prurit généralisé, œdème de Quincke, gonflement du visage, éruption maculo-papuleuse	livedo reticularis, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée pruritique, décoloration cutanée, gêne cutanée	vascularite leucocytoclastique
Affections musculosquelettiques et affections du tissu conjonctif	---	douleur des extrémités, myalgie, dorsalgie, spasmes musculaires, arthralgie, constriction musculaire, raideur musculosquelettique	douleur musculosquelettique	---

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	frissons, pyrexie, sensation de froid	fatigue, gêne thoracique, sensation de chaleur, œdème périphérique, douleurs, asthénie, douleur thoracique, œdème facial, hyperthermie	sensation de chaleur et de froid, syndrome grippal, douleur au point de perfusion, réaction au point de perfusion, thrombose au point d'injection, malaise, œdème	---
Investigations	---	---	---	diminution de la saturation en oxygène
<p>Dans ce tableau, une fréquence ≥ 1 % est définie comme un effet apparaissant chez au moins deux patients. La terminologie des effets indésirables est fondée 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 couramment 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, œdème de Quincke, rhinite, bronchospasme, tachypnée, respiration sifflante, hypertension, hypotension, tachycardie, palpitations, douleur abdominale, nausée, vomissement, douleurs liées à la perfusion, dont douleur aux extrémités, myalgie, et céphalées.

Les réactions associées à la perfusion ont été gérées par la 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 suggèrent que le profil de tolérance du traitement par Fabrazyme chez les patients pédiatriques (de plus de 7 ans) n'est pas différent de celui observé chez les adultes.

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 provoque 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 tolérance cliniques

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

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, 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 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 s'avèrent primordiaux pour obtenir les meilleurs résultats.

Dans une étude supplémentaire, 21 patients masculins ont été recrutés en vue de suivre l'élimination du GL-3 dans les tissus rénaux et cutanés avec un schéma posologique alternatif. Après un traitement à 1 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 24 semaines, un schéma posologique de 0,3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 18 mois a permis de maintenir l'élimination du GL-3 cellulaire dans l'endothélium capillaire du rein, dans d'autres types de cellules rénales et dans la peau (endothélium capillaire cutané superficiel) chez la majorité des patients. Toutefois, à la dose la plus faible, les anticorps IgG peuvent jouer un rôle vis-à-vis de l'élimination du GL-3 chez certains patients. Compte tenu des limites de l'étude (petit nombre de patients), il n'est pas possible de tirer de conclusion définitive concernant le schéma posologique d'entretien. Ces résultats suggèrent néanmoins qu'après une dose d'attaque initiale de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines, une dose de 0,3 mg/kg toutes les 2 semaines peut être suffisante pour maintenir l'élimination du GL-3 chez certains patients.

Dans le suivi post-commercialisation, des informations ont été recueillies auprès de patients ayant été traités 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.

Population pédiatrique

Dans l'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. 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.

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 liée à 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 chez 15 patients pédiatriques (âgés de 8,5 à 16 ans et pesant entre 27,1 et 64,9 kg). Le poids n'a pas eu d'influence sur l'élimination de l'agalsidase dans cette population. L'élimination 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, l'élimination 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 tolérance n'a été observé chez les patients ayant eu une exposition importante après séroconversion.

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
Phosphate monosodique monohydraté
Phosphate disodique 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

3 ans.

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. 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 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.

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 intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %, puis administrée par perfusion intraveineuse. Utiliser une technique aseptique

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

Reconstitution

2. Reconstituer chaque flacon de Fabrazyme 35 mg avec 7,2 ml d'eau pour préparations injectables. Eviter tout impact puissant de l'eau pour préparations injectables sur la poudre et la formation de mousse. 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 l'agglomérat lyophilisé. Rouler et incliner doucement chaque flacon. Ne pas retourner, faire tourner, ni secouer le flacon.
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, inspecter visuellement la solution reconstituée dans chaque flacon pour mettre en évidence la présence de particule ou coloration anormale. Ne pas utiliser une solution présentant des particules ou une coloration anormale.
4. Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons pour minimiser la formation de particules protéiniques dans le temps.
5. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Dilution

6. Avant d'ajouter le volume reconstitué de Fabrazyme nécessaire pour la posologie du patient, il est recommandé de retirer un volume égal de solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % de la poche de perfusion.
7. Eliminer l'air de la poche de perfusion pour minimiser l'interface air/liquide.
8. Prélever lentement 7,0 ml (équivalent à 35 mg) de solution reconstituée de chaque flacon jusqu'au volume total requis pour la dose du patient. Ne pas utiliser d'aiguille à filtre pour éviter la mousse.
9. Injecter ensuite lentement la solution reconstituée directement dans la solution intraveineuse 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. Etablir le volume total de la solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour la perfusion (entre 50 et 500 ml) en fonction de la dose individuelle. Pour des doses inférieures à 35 mg, utiliser au minimum 50 ml ; pour des doses de 35 à 70 mg, utiliser au minimum 100 ml ; pour des doses de 70 à 100 mg, utiliser au minimum 250 ml et pour les doses supérieures à 100 mg, n'utiliser que 500 ml. Retourner doucement ou masser légèrement la poche de perfusion pour mélanger la solution diluée. Ne pas secouer ni agiter de façon excessive la poche de perfusion.

Administration

10. 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 initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure) afin de minimiser l'éventuelle 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 suivantes.

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

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

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

EU/1/01/188/001

CIP : 3400956339747

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

Date de première autorisation : 03 août 2001

Date de renouvellement : 03 août 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2011

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

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière

12. CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE

Agréé aux collectivités.

GENZYME S.A.S.

33-35 boulevard de la Paix

78105 Saint-Germain-en-Laye Cedex

N°Indigo : 0 825 825 863 – Pharmacovigilance : N°Indigo : 0 825 801 051

Information médicale et pharmaceutique : N°Indigo : 0 825 801 403

n° indigo : 0,15 € TTC/min