

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PrREPLAGAL®*

agalsidase alfa pour injection

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

Enzymothérapie de remplacement

REPLAGAL indiqué pour

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

bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour REPLAGAL, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur [les avis de conformité avec conditions - médicaments](#).

Shire Human Genetic Therapies, Inc.
300 Shire Way
Lexington, MA 02421
États-Unis

Date d'approbation initiale :
10 février 2017

Importateur/distributeur :
Shire Pharma Canada ULC
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3
Canada

Date de révision :
26 mai 2020

* REPLAGAL est une marque de commerce déposée de Shire Human Genetic Therapies, Inc.

Numéro de contrôle de la présentation : 236008

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses utilisations indiquées

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

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

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

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de mise en marché dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications et usage clinique;
- Mode d'action et pharmacologie clinique;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et mode d'emploi; et
- Essais cliniques.

Signalement des effets indésirables des médicaments et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1-866-234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	11
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	22

PrREPLAGAL®
agalsidase alfa pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

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

bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour REPLAGAL, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur [les avis de conformité avec conditions - médicaments](#).

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse (i.v.)	Concentré à diluer en solution pour perfusion intraveineuse 1 mg/mL	Aucun <i>Pour obtenir la liste complète, consulter la rubrique Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

AC-C INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

REPLAGAL (agalsidase alfa) est indiqué pour :

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

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

Gériatrie (> 65 ans)

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

Pédiatrie (< 18 ans)

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

AC-C CONTRE-INDICATIONS

- Réactions allergiques graves à la substance active ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de REPLAGAL ou dans celle de son contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la rubrique **Formes posologiques, composition et conditionnement**.

AC-C MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

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

Réactions idiosyncrasiques liées à la perfusion

Des réactions idiosyncrasiques liées à la perfusion ont été très fréquemment signalées chez les adultes et les enfants traités par REPLAGAL au cours des études cliniques. Les symptômes les plus fréquents étaient les frissons, les céphalées, les nausées, la pyrexie, les bouffées vasomotrices et la fatigue. Des réactions graves liées à la perfusion ont été relevées dans de rares cas; les symptômes rapportés comprenaient la pyrexie, les frissons, la tachycardie, l'urticaire, les nausées et vomissements, l'œdème angioneurotique accompagné d'un serrement de la gorge, le stridor et l'enflure de la langue. D'autres symptômes liés à la perfusion pourraient comprendre les étourdissements et l'hyperhidrose. Les réactions liées à la perfusion peuvent être associées à un stress hémodynamique déclenchant des complications cardiaques chez les patients ayant des antécédents de manifestations cardiaques de la maladie de Fabry. De façon générale, les réactions liées à la perfusion sont survenues au cours des 2 à 4 premiers mois suivant l'amorce du traitement par REPLAGAL, bien qu'une survenue tardive (après 1 an de traitement) a également été signalée. Ces effets ont diminué au fil du temps. En cas de réactions aiguës liées à la perfusion de gravité légère à modérée, le patient doit immédiatement consulter un médecin, et les mesures appropriées doivent être prises. La perfusion peut être interrompue temporairement (de 5 à 10 minutes) jusqu'à ce que les

symptômes se résorbent, puis recommencée. Les effets légers et temporaires ne requièrent pas nécessairement de traitement médical ni l'abandon de la perfusion. De plus, chez les patients qui ont eu une réaction exigeant un traitement symptomatique, l'administration préalable d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes par voie orale ou intraveineuse, de 1 à 24 heures avant la perfusion, peut empêcher la récurrence d'une telle réaction (voir la rubrique **Effets indésirables**).

Anticorps dirigés contre la protéine

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

Rénal

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

Hépatique

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

Généralités

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

Populations particulières

Femmes enceintes

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

Femmes qui allaitent

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

Pédiatrie (< 18 ans)

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

Gériatrie (> 65 ans)

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

AC-C EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment (survenus chez au moins 10 % des sujets) chez les patients traités par REPLAGAL au cours des études cliniques mentionnées précédemment et d'autres études cliniques étaient les céphalées, les bouffées vasomotrices, les nausées, les frissons, la pyrexie, la douleur et la fatigue.

Les effets indésirables du médicament les plus graves comprennent la douleur ou gêne abdominales, la réaction anaphylactique, l'arthralgie, la douleur thoracique, l'oppression thoracique, la toux, la dyspnée, l'érythème, l'hypersensibilité, l'hypertension, l'hypoesthésie, les palpitations, la pyrexie, la tachycardie, un serrement de la gorge, les tremblements et les vomissements.

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Les effets indésirables le plus souvent signalés au cours des essais cliniques étaient les réactions liées à la perfusion, qui sont survenues très fréquemment (13,7 % des patients) chez les adultes traités par REPLAGAL (voir la rubrique **Mises en garde et précautions**).

Les effets indésirables de REPLAGAL signalés au cours des études cliniques sont répertoriés au Tableau 1 :

Tableau 1 Effets indésirables de REPLAGAL signalés au cours des études cliniques		
Appareil ou système	Catégorie de fréquence	Réaction indésirable au médicament
Troubles cardiaques	Fréquent	Tachycardie, palpitations
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphène, aggravation de l'acouphène
Troubles oculaires	Fréquent	Augmentation des larmoiements
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhée, vomissements, douleur ou gêne abdominales
Troubles généraux et affections au point d'administration	Très fréquent	Frissons, pyrexie, douleur et inconfort, fatigue
	Fréquent	Aggravation de la fatigue, sensation de chaleur, sensation de froideur, asthénie, douleur thoracique, oppression thoracique, affection pseudo-grippale, éruption cutanée au point d'injection, malaise
Troubles du système immunitaire	Rare	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Épreuves de laboratoire	Fréquent	Diminution du réflexe cornéen
	Rare	Baisse de la saturation en oxygène
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Œdème périphérique
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquent	Inconfort musculosquelettique, myalgie, dorsalgie, douleur dans les membres, enflure périphérique, arthralgie, enflure articulaire
	Rare	Sensation de lourdeur
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Étourdissements, dysgueusie, douleur neuropathique, tremblements, hypersomnie, hypoesthésie, paresthésie
	Rare	Parosmie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent	Toux, voix rauque, serrement de la gorge, dyspnée, rhinopharyngite, pharyngite, augmentation des sécrétions dans la gorge, rhinorrhée
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Acné, érythème, prurit, éruption cutanée, livedo réticulaire
	Rare	Œdème angio-neurotique, urticaire
Troubles vasculaires	Très fréquent	Bouffées vasomotrices
	Fréquent	Hypertension

Les effets indésirables relevés chez les enfants au cours des études cliniques étaient généralement similaires à ceux observés chez les adultes. Cependant, les réactions liées à la

perfusion sont survenues plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes (voir la rubrique **Mises en garde et précautions**).

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

Immunogénicité

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

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

Comme l' α -galactosidase A est elle-même une enzyme, il serait peu probable que des interactions dépendant du système du cytochrome P450 surviennent entre ce produit et d'autres médicaments. Au cours des études cliniques, des produits médicinaux contre la douleur

neuropathique (p. ex., la gabapentine) ont été administrés en concomitance avec REPLAGAL chez la majorité des patients sans entraîner de signe d'interaction entre les deux médicaments.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

AC-C POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et modification posologique

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

Administration

1. Calculer la dose ainsi que le nombre de fioles de REPLAGAL qui seront nécessaires.
2. Diluer le volume total de concentré REPLAGAL nécessaire dans 100 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion. Comme REPLAGAL ne contient ni agent de conservation ni agent bactériostatique, il faut prendre les mesures nécessaires pour assurer la stérilité des solutions préparées; les techniques aseptiques doivent être respectées. Après dilution, mélanger délicatement la solution, sans la secouer.
3. Avant l'administration, examiner soigneusement la solution afin d'y déceler la présence de particules ou un éventuel changement de couleur.
4. Administrer la solution pour perfusion sur une période de 40 minutes, au moyen d'une tubulure intraveineuse munie d'un filtre intégré. Comme la solution ne contient aucun

agent de conservation, il est recommandé de commencer l'administration sans tarder. Après dilution, la solution doit être administrée immédiatement.

5. REPLAGAL ne doit pas être perfusé en concomitance avec d'autres agents dans la même tubulure intraveineuse.
6. Destiné à un usage unique. Tout déchet ou produit non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdose n'a été signalé.

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

AC-C MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamique

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

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

L'agalsidase alfa est une préparation hautement purifiée. Son activité biologique se mesure à l'aide du substrat hydrosoluble 4-méthylumbelliféryl- α -D-galactopyranoside (4-MUF-gal), alors

que sa puissance biologique se mesure en fonction de sa capacité à être captée par des cellules humaines normales.

Pharmacocinétique

REPLAGAL a été administré chez 17 hommes adultes atteints de la maladie de Fabry à raison de 0,2 mg par kilogramme de poids corporel par perfusion intraveineuse d'une durée de 40 minutes. Après la perfusion, l'agalsidase alfa a montré un profil de distribution et d'élimination de la circulation en deux phases. La clairance médiane de l'agalsidase alfa normalisée en fonction du poids corporel s'établissait à 3,4 mL/min/kg (plage : 0,6 à 85,5 mL/min/kg). Son volume médian de distribution était de 203 mL/kg (plage : 89 à 6778 mL/kg), et la demi-vie médiane d'élimination s'établissait à 54,7 min (plage : 28,5 à 654,2 min).

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

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

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

Populations particulières et états pathologiques

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

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

Race : Aucune étude systématique n'a été menée quant à l'effet de la race sur le comportement

pharmacocinétique.

Insuffisance rénale : L'élimination rénale de l'agalsidase alfa est estimée être une voie d'élimination mineure, car les paramètres pharmacocinétiques du médicament ne sont pas modifiés en présence d'insuffisance rénale (voir la rubrique **Mises en garde et précautions, Rénal**).

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

Le concentré doit être dilué avant l'administration (voir la rubrique **Posologie et administration, Administration**).

Le concentré REPLAGAL à diluer en solution pour perfusion intraveineuse renferme les excipients suivants : chlorure de sodium, eau pour injection, hydroxyde de sodium, phosphate monobasique de sodium monohydraté et polysorbate 20.

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

Emballage contenant une fiole par boîte.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

REPLAGAL indiqué pour

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

bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour *REPLAGAL*, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur [les avis de conformité avec conditions - médicaments](#).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre (USAN/DCI) : agalsidase alfa

Nom chimique : agalsidase alfa

Autre nom : α -galactosidase A d'activation génique

Formule moléculaire et masse moléculaire :

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

Formule développée :

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

Propriétés physicochimiques :

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

Séquence de l' α -galactosidase A humaine

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

Études sur l'efficacité

Aspect démographique et méthodologie des études

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

Tableau 2 Résumé des caractéristiques démographiques des sujets et méthodologie des études cliniques chez les adultes					
N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude recevant REPLAGAL (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CFDI-001	Étude d'observation multicentrique menée en mode ouvert et visant à évaluer les effets de l'enzymothérapie de remplacement chez des patients canadiens atteints de la maladie de Fabry (<i>rapport d'étape sur les patients recevant REPLAGAL</i>)	0,2 mg/kg, 1 semaine sur 2 ou 0,2 mg/kg 1 fois par semaine par perfusion i.v. 10 ans			

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

Résultats d'études

Le Tableau 4 se veut un résumé des résultats des méta-analyses ayant porté sur l'évaluation de paramètres cardiaques et rénaux chez des adultes atteints de la maladie de Fabry ayant participé aux études sur REPLAGAL (agalsidase alfa) et qui n'avaient aucun antécédent de traitement au début de l'étude.

Tableau 4 Résultats de la méta-analyse des études menées chez des adultes atteints de la maladie de Fabry, traités par REPLAGAL à raison de 0,2 mg/kg 1 semaine sur 2 et qui n'avaient aucun antécédent de traitement au début de l'étude		
Analyse principale	Valeur moyenne au début de l'étude (écart-type)	Taux de variation ajusté et annualisé au moyen d'un modèle à coefficients aléatoires (TVAA par le SRI) (IC à 95 %)
Indice de masse du ventricule gauche (IMVG) (g/m ^{2.7}) (n = 30)	56,1 (23,39)	0,32 (de -2,07 à 2,71)
Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) mL/min/1,73 m ² (n = 38)	79,0 (27,34)	-0,85 (de -3,85 à 2,15)

IC : intervalle de confiance

Effets sur la fonction cardiaque

Le taux annuel de variation (IC à 95 %) de l'IMVG chez des patients adultes jamais traités auparavant (n = 30) et qui ont reçu REPLAGAL à raison de 0,2 mg/kg 1 semaine sur 2 pendant 1,95 an en moyenne (de 0,9 à 3,1 ans) s'élevait à 0,32 g/m^{2.7} (de -2,07 à 2,71 g/m^{2.7}), ce qui prouve l'effet stabilisant de REPLAGAL sur ce paramètre (voir le Tableau 4). Cette observation a par la suite été corroborée par les taux annuels moyens de variation enregistrés pour l'épaisseur du septum interventriculaire en fin de diastole et pour l'épaisseur de la paroi postérieure.

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

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

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

- -0,12 g/m^{2.7} (de -1,67 à 1,43 g/m^{2.7}) pour l'IMVG, alors qu'il s'élevait à 76,3 g/m^{2.7} (23,3 g/m^{2.7}) en moyenne (écart-type) au début de l'étude;
- -0,002 cm (de -0,026 à 0,021 cm) pour l'épaisseur du septum interventriculaire en fin de

diastole, alors qu'elle s'était établie à 1,63 cm (0,44 cm) en moyenne (écart-type) au début de l'étude; et

- -0,033 cm (de -0,059 à -0,007 cm) pour l'épaisseur de la paroi postérieure, alors qu'elle se chiffrait à 1,48 cm (0,35 cm) en moyenne (écart-type) au début de l'étude.

Effets sur la fonction rénale

Le taux annuel de variation (IC à 95 %) de la filtration glomérulaire estimée chez les patients adultes jamais traités auparavant (n = 38) et ayant reçu REPLAGAL à raison de 0,2 mg/kg 1 semaine sur 2 pendant 1,97 an (de 0,9 à 3,1 ans) en moyenne était de -0,85 mL/min/1,73 m² (de -3,85 à 2,15 mL/min/1,73 m²), signe évident du ralentissement du déclin de la fonction rénale chez ces patients atteints de la maladie de Fabry (voir le Tableau 4).

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

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

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

Résultats chez les enfants

Au cours d'une étude multicentrique en mode ouvert de 55 semaines visant à évaluer l'innocuité de REPLAGAL chez des enfants atteints de la maladie de Fabry n'ayant encore jamais reçu d'enzymothérapie de remplacement, un objectif principal additionnel consistait à évaluer l'évolution de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) (comme mesure de la fonction autonome cardiaque) et, parmi les paramètres d'évaluation secondaires, l'IMVG et le DFG_e. Les analyses de la VFC indiquent que les indices temporels de la VFC sont demeurés stables ou ont eu tendance à s'améliorer. Au départ, les valeurs d'IMVG des garçons et des filles se situaient dans la plage normale (< 51 g/m^{2,7} chez les garçons et < 48 g/m^{2,7} chez les filles) et l'IMVG global moyen au départ était de 35,37 g/m^{2,7}. À la semaine 55, l'IMVG moyen différait de 0,16 g/m^{2,7}. Globalement, les résultats de l'étude indiquent une possible stabilisation ou tendance à l'amélioration de la fonction cardiaque lorsque le traitement commence dès que les enfants atteints de la maladie de Fabry présentent une VFC faible ou anormale et avant l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche. Dans l'ensemble et selon le sexe, les mesures de la

fonction rénale sont demeurées stables tout au long du traitement par REPLAGAL. Le DFGe moyen au départ était de 117,50 mL/min/1,73 m² et aucun des patients ne présentait un DFGe ≤ 60 mL/min/1,73 m² au départ. La variation moyenne du DFGe par rapport aux valeurs initiales après 55 semaines de traitement était de 0,15 mL/min/1,73 m².

Effets sur les concentrations plasmatiques de Gb3

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

Expérience après la commercialisation

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

TOXICOLOGIE

Études sur la toxicité aiguë

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

Études sur la toxicité subaiguë et subchronique

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

Études sur la reproduction et la tératologie

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

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

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

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

Études de mutagénicité et de carcinogénicité

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

Veillez lire ce document pour une utilisation sécuritaire et efficace du médicament.

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'approbation qui permet de vendre un médicament au Canada.

REPLAGAL est :

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

a été approuvé avec *conditions*. Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour s'assurer que son produit fonctionne comme il le devrait. Pour obtenir plus d'information, parlez à votre professionnel de la santé.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ce produit doit s'avérer prometteur sur le plan de l'efficacité et être de qualité et raisonnablement sûr. Il doit aussi répondre à un besoin médical important qui n'est pas comblé au Canada ou être beaucoup plus sûr que d'autres traitements existants.

Le fabricant doit accepter par écrit : d'indiquer clairement sur l'étiquette qu'il s'agit d'une approbation avec conditions; de soumettre son produit à d'autres essais pour s'assurer qu'il fonctionne comme il le devrait; d'assurer une surveillance après la vente et d'en communiquer les résultats à Santé Canada.

Pr REPLAGAL®* agalsidase alfa pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **REPLAGAL** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **REPLAGAL** sont disponibles.

Pourquoi REPLAGAL est-il utilisé?

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

Comment REPLAGAL fonctionne-t-il?

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

Quels sont les ingrédients de REPLAGAL?

Ingrédient médicinal : agalsidase alfa.

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

REPLAGAL est offert sous les formes posologiques qui suivent :

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

Ne prenez pas REPLAGAL si :

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

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre REPLAGAL. Informez-le de tous vos problèmes de santé ou maladies, notamment si :

- vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants pendant la perfusion de **REPLAGAL** :
 - forte fièvre, frissons, transpiration, battements cardiaques rapides;

- nausées ou vomissements;
- maux de tête, sensation de tête légère ou fatigue;
- urticaire;
- enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui peut entraîner une difficulté à avaler ou à respirer.

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

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

- vous présentez une réaction allergique grave (de type anaphylactique). L'administration de REPLAGAL sera immédiatement cessée, et votre médecin devra vous administrer un traitement approprié.
- le traitement par REPLAGAL provoque la formation d'anticorps dans votre organisme.
- vous avez une maladie du rein à un stade avancé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits alternatifs, etc.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec REPLAGAL :

- Chloroquine
- Amiodarone
- Benoquin
- Gentamicine

Comment prendre REPLAGAL?

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

maladies métaboliques héréditaires. L'administration de REPLAGAL à domicile peut être envisagée chez les patients qui tolèrent bien leurs perfusions.

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

Dose habituelle :

Adultes :

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

Enfants et adolescents :

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

Surdosage :

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

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

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

Lorsque vous recevez REPLAGAL, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus fréquents lors du traitement par REPLAGAL comprennent les maux de tête, les bouffées de chaleur, les nausées, les frissons, la douleur et la fatigue.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez la perfusion de REPLAGAL et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Pyrexie : fièvre	√		
FRÉQUENT			
Douleur ou gêne abdominales	√		
Arthralgie : douleur aux articulations	√		
Douleur dans la poitrine		√	√
Serrement dans la poitrine ou la gorge		√	√
Toux	√		
Dyspnée : difficulté à respirer		√	√
Érythème : rougeur de la peau	√		
Hypertension		√	
Hypoesthésie : perte de sensation		√	

Palpitations : battements cardiaques très forts ou irréguliers		√	√
Tachycardie : battements cardiaques anormalement rapides		√	√
Tremblements	√		
Vomissements	√		
RARE			
Réaction anaphylactique : réaction allergique grave		√	√
Hypersensibilité		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais);
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais) ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal : 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Des étiquettes préaffranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

Conservation :

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

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

Pour en savoir davantage au sujet de REPLAGAL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Elle renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou en composant le 1-800-268-2772.

Le présent feuillet a été rédigé par Shire Human Genetic Therapies, Inc. (États-Unis)

Importateur et distributeur canadien : Shire Pharma Canada ULC, Toronto, Canada

* REPLAGAL est une marque de commerce déposée de Shire Human Genetic Therapies, Inc.

Dernière révision : 26 mai 2020