

MENTIONS LEGALES LONGUES

REPLAGAL 1 MG/ML, SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION

1. Dénomination du médicament : Replagal 1mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

2. Composition qualitative et quantitative : 1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg d'agalsidase alpha*. Chaque flacon de 3,5 ml de solution à diluer pour perfusion contient 3,5 mg d'agalsidase alpha. *L'agalsidase alpha est la protéine humaine α -galactosidase A produite par génie génétique dans une lignée cellulaire humaine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. Forme pharmaceutique :** Solution à diluer pour perfusion. Solution transparente et incolore. **4. Données cliniques :** **4.1. Indications thérapeutiques :** Replagal est indiqué dans les enzymothérapies substitutives à long terme, lorsque le diagnostic médical a permis de confirmer la présence de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) chez les patients. **4.2. Posologie et mode d'administration :**

Le traitement par Replagal doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Fabry ou d'autres maladies métaboliques héréditaires. **Posologie :** Replagal doit être administré par doses de 0,2 mg/kg de poids corporel, une semaine sur deux, par perfusion en intraveineuse de 40 minutes. **Populations particulières :** **Sujets âgés :** Aucune étude n'a été menée chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Aucun schéma posologique ne peut donc être recommandé à ce jour pour ce type de patients, les données de sécurité et d'efficacité n'ayant pas encore été établies. **Sujets atteints d'insuffisance hépatique :** Aucune étude n'a été réalisée sur les personnes présentant des troubles de la fonction hépatique. **Sujets atteints d'insuffisance rénale :** Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets atteints d'insuffisance rénale. La présence d'une lésion rénale étendue (filtration glomérulaire estimée (eGFR) < 60ml/min) est susceptible de limiter la réponse rénale à l'enzymothérapie de substitution. Des données limitées sont disponibles chez les patients sous dialyse ou après une transplantation rénale, aucun ajustement de dose n'est recommandé. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Replagal chez les enfants âgés de 0 à 6 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Lors d'études cliniques menées chez des enfants âgés de 7 à 18 ans traités à la dose de 0,2 mg/kg de Replagal une semaine sur deux, aucun événement inattendu en termes de tolérance du produit n'a été mis en évidence (voir rubrique 5.1). **Mode d'administration :** Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. Administrer la solution pour perfusion pendant 40 minutes à l'aide d'un nécessaire de perfusion IV équipé d'un filtre intégré. Ne pas perfuser Replagal sur la même ligne de perfusion que d'autres agents.

4.3. Contre-indications : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** **Réactions idiosyncrasiques liées à la perfusion :** 13,7 % des patients adultes traités par Replagal au cours d'études cliniques ont souffert de réactions idiosyncrasiques liées à la perfusion. Quatre des 17 enfants (23,5 %) âgés ≥ 7 ans inclus dans les études cliniques ont présenté au moins une réaction à la perfusion sur une période de traitement de 4,5 ans (durée moyenne d'environ 4 ans). Trois des 8 enfants (37,5 %) âgés < 7 ans ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion sur une durée moyenne d'observation de 4,2 ans. Les symptômes les plus fréquents étaient les suivants : frissons, céphalées, nausées, pyrexie, bouffées congestives et fatigue. Des réactions graves à la perfusion ont été peu fréquemment rapportées. Les symptômes suivants ont notamment été rapportés : pyrexie, frissons, tachycardie, urticaire, nausées/vomissements, œdème angioneurotique avec sensation de boule pharyngée, stridor et tuméfaction de la langue. D'autres symptômes liés à la perfusion peuvent inclure vertiges et hyperhidrose. Une analyse des troubles cardiaques rapportés a montré que les réactions liées à la perfusion pouvaient être associées à un stress hémodynamique lui-même responsable de troubles cardiaques chez les patients présentant des Replagal 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – ML260618 - EXA/FR//1062

manifestations cardiaques préexistantes de la maladie de Fabry. L'apparition des réactions liées à la perfusion a généralement eu lieu entre les 2^{ème} et 4^{ème} premiers mois suivant le début du traitement par Replagal, bien qu'une apparition tardive (après 1 an) ait été également rapportée. Ces effets ont diminué avec le temps. En cas de réactions d'intolérance à la perfusion aiguës, modérées ou légères, il est nécessaire de solliciter immédiatement l'attention d'un médecin et de prendre les mesures qui s'imposent. Il est possible d'interrompre momentanément la perfusion (pendant 5 à 10 minutes) jusqu'à disparition des symptômes. La perfusion peut alors ensuite être poursuivie. Il est possible que des réactions légères et passagères ne nécessitent ni traitement médical ni interruption de la perfusion. En outre, un traitement préalable par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes administré per os ou par voie intraveineuse 1 à 24 heures avant la perfusion peut éviter des réactions consécutives chez les patients qui exigeaient un traitement symptomatique. **Réactions d'hypersensibilité** : Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées. En cas de réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité sévères, l'administration de Replagal doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré. Les normes médicales actuelles pour les traitements d'urgence devront être respectées. **Anticorps anti-protéine** : Comme avec tous les produits pharmaceutiques protéiniques, les patients sont susceptibles de développer des anticorps dirigés contre la protéine. Une réponse par anticorps IgG de faible titre a été observée chez environ 24 % des patients de sexe masculin traités par Replagal. D'après des données limitées, ce pourcentage s'est révélé inférieur (7%) chez la population pédiatrique masculine. Apparemment, ces anticorps IgG apparaissent après environ 3 à 12 mois de traitement. Après 12 à 54 mois de traitement, 17 % des patients traités par Replagal continuaient à être positifs en anticorps, tandis que 7 % d'entre eux montraient des signes de tolérance immunologique, prouvée par la disparition des anticorps IgG avec le temps. Les 76 % restants étaient négatifs en anticorps tout au long de l'étude. Chez les enfants de > 7 ans, 1 patient sur les 16 de sexe masculin a été testé positif aux anticorps IgG anti-agalsidase alfa au cours de l'étude. Aucune augmentation de l'incidence des effets indésirables n'a été détectée chez ce patient. Chez les enfants de < 7 ans, aucun patient sur les 7 de sexe masculin n'a été testé positif aux anticorps IgG anti-agalsidase alfa. Une sérologie douteuse en anticorps IgE non associée à une anaphylaxie a été décrite chez un nombre très limité de patients au cours des études cliniques. **Patients atteints d'une insuffisance rénale** : L'existence d'une détérioration importante de la fonction rénale peut limiter la réponse rénale à l'enzymothérapie substitutive, probablement en raison des modifications pathologiques irréversibles sous-jacentes. Dans ce cas, la diminution de la fonction rénale reste dans les limites normales de la progression naturelle de la maladie. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Replagal ne doit pas être associé à la chloroquine, à l'amiodarone, au monobenzène ou à la gentamicine, car ces substances ont le potentiel d'inhiber l'activité intracellulaire de l' α -galactosidase. Puisque l' α -galactosidase A est une enzyme, il est peu probable qu'il existe une possibilité d'interaction médicamenteuse avec d'autres substances utilisant le cytochrome P450 comme médiateur. Lors des études cliniques, on a administré à la plupart des patients des traitements concomitants contre la douleur neuropathique (par exemple de la carbamazépine, de la phénytoïne et de la gabapentine) sans qu'aucun signe d'interaction n'ait pu être constaté. **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** : **Grossesse** : Il existe des données très limitées concernant des cas de grossesse exposées à Replagal. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation ou le développement embryonnaire/fœtal en cas d'exposition pendant l'organogenèse (voir rubrique 5.3). Replagal sera prescrit avec précaution chez la femme enceinte. **Allaitement** : On ne sait pas si Replagal est excrété dans le lait maternel. Replagal ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme allaitant. **Fertilité** : Il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité des mâles lors des études de reproduction chez le rat mâle. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Replagal n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et Replagal 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – ML260618 - EXA/FR//1062

à utiliser des machines. **4.8. Effets indésirables :** Synthèse du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, apparus chez 13,7 % des patients adultes traités par Replagal au cours d'études cliniques, étaient des réactions d'intolérance à la perfusion. La plupart des effets indésirables étaient de gravité légère à modérée. Liste tabulée des effets indésirables : Le tableau 1 répertorie les effets indésirables constatés chez les 177 patients traités par Replagal dans le cadre d'études cliniques, notamment 21 patients présentant des antécédents de maladie rénale en phase terminale, 24 patients pédiatriques (âgés de 7 à 17 ans) et 17 patients de sexe féminin, ainsi que les notifications spontanées de pharmacovigilance. Les informations sont présentées par classes de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1000$, $< 1/100$). Les effets indésirables appartenant à la catégorie « fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) » sont issus de notifications spontanées de pharmacovigilance. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On considérera que l'occurrence d'un événement chez un seul patient constitue un événement peu fréquent au vu du nombre de patients traités. Un même patient peut être touché par plusieurs effets indésirables. Effets indésirables identifiés avec l'algasidase alfa :

Classe de système d'organes	Effet indésirable			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition		œdème périphérique		
Affections du système nerveux	céphalées	sensation vertigineuse, dysgueusie, douleurs neuropathiques, tremblement, hypersomnie, hypoesthésie, paresthésie	parosmie	
Affections oculaires		Diminution du réflexe cornéen, augmentation de la sécrétion lacrymale		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes, aggravation d'acouphènes		
Affections cardiaques		tachycardie, palpitations		troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie),

				ischémie myocardique, insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	bouffée congestive	hypertension		hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		toux, enrouement, sensation de gorge serrée, dyspnée, rhinopharyngite, pharyngite, augmentation des sécrétions de la gorge, rhinorrhée	Diminution de la saturation en oxygène	
Affections gastro-intestinales	nausées	diarrhée, vomissements, douleur/gêne abdominale		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		acné, érythème, prurit, rash, livedo réticularis	œdème angioneurotique, urticaire	hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques		gêne musculo-squelettique, myalgie, dorsalgie, douleurs dans les membres, oedème périphérique, arthralgie, tuméfaction articulaire	sensation de lourdeur	
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique, hypersensibilité	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	frissons, fièvre, douleur et gêne, fatigue	fatigue aggravée, sensation de chaleur, sensation de froid, asthénie, douleurs thoraciques, oppression thoracique, syndrome grippal, rash au point		

		d'injection, malaise		
--	--	-------------------------	--	--

Voir également la rubrique 4.4. Description de certains effets indésirables : Les réactions liées à la perfusion issues des notifications de pharmacovigilance (voir également la rubrique 4.4) peuvent inclure des troubles cardiaques tels que l'arythmie cardiaque (fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarythmie), l'ischémie myocardique et l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant des manifestations cardiaques de la maladie de Fabry. Les réactions liées à la perfusion les plus fréquemment rapportées sont d'intensité légère et incluent frissons, pyrexie, bouffées congestives, céphalées, nausées, dyspnée, tremblements et prurit. Les symptômes liés à la perfusion peuvent également inclure vertiges, hyperhidrose, hypotension, toux, vomissements et fatigue. Des réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie, ont été rapportées. Patients avec pathologie rénale : Les effets indésirables liés au traitement rapportés chez les patients présentant des antécédents de maladie rénale en phase terminale étaient similaires à ceux rapportés dans la population générale de patients. Population pédiatrique : Les effets indésirables liés au traitement rapportés dans la population pédiatrique (enfants et adolescents) étaient, en général, similaires à ceux rapportés chez l'adulte. Toutefois, les réactions liées à la perfusion (pyrexie, dyspnée, douleurs thoraciques) et l'exacerbation de la douleur sont survenues plus fréquemment. 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr. **4.9. Surdosage** : Des doses allant jusqu'à 0,4 mg/kg une fois par semaine ont été utilisées dans les études cliniques et leur profil de tolérance n'a pas été différent de celui de la dose recommandée de 0,2 mg/kg toutes les deux semaines. **5. Propriétés pharmacologiques** : **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme – Enzymes. Code ATC : A16AB03. Mécanisme d'action : La maladie de Fabry est un trouble du stockage des glycosphingolipides causé par une activité déficiente de l'enzyme lysosomale appelée α -galactosidase A, provoquant une accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3 ou GL-3, également connu sous le nom de céramide-trihexoside (CTH)), substrat glycosphingolipide de cette enzyme. L'agalsidase alpha catalyse l'hydrolyse du Gb3 en séparant de la molécule un résidu de galactose terminal. L'administration de cette enzyme réduit donc l'accumulation de Gb3 dans de nombreux types de cellules, notamment les cellules endothéliales et parenchymales. L'agalsidase alpha est produite dans une lignée cellulaire humaine ; elle fournit un profil de glycosylation humain qui a une action sur l'absorption réalisée par les récepteurs du mannose-6-phosphate situés à la surface des cellules cibles. Le choix de la dose de 0,2 mg/kg (administrée en perfusion de 40 minutes) pour les études cliniques d'enregistrement était destiné à obtenir une saturation temporaire de la capacité des récepteurs du mannose-6-phosphate à internaliser l'agalsidase alpha dans le foie et permettre la distribution de l'enzyme dans les tissus d'autres organes cibles. Les données cliniques indiquent qu'une dose d'au moins 0,1 mg/kg est nécessaire pour obtenir une réponse pharmacodynamique. Efficacité et sécurité clinique : La sécurité et l'efficacité de Replagal ont été évaluées lors de deux études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo et d'études d'extension ouvertes, portant sur un total de 40 patients chez lesquels on avait diagnostiqué une maladie de Fabry suite à des analyses cliniques et biochimiques. Les patients ont reçu la dose recommandée de 0,2 mg/kg de Replagal. Vingt-cinq patients ont terminé la première étude puis ont participé à l'étude d'extension. Après 6 mois de thérapie, on a constaté, grâce au *Brief Pain Inventory* (outil validé de mesure de la douleur), une réduction significative de la douleur chez les patients sous Replagal, par rapport à ceux sous placebo (p=0,021). On a observé également une réduction significative de l'utilisation Replagal 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – ML260618 - EXA/FR//1062

chronique de médicaments contre les douleurs neuropathiques et du nombre de jours pendant lesquels les patients prenaient des médicaments antalgiques. Au cours des études ultérieures, on a observé chez le patient pédiatrique âgé de plus de 7 ans de sexe masculin une réduction de la douleur après 9 et 12 mois de traitement par Replagal comparé aux valeurs initiales pré-thérapeutiques. Cette diminution de la douleur a persisté sur 4 ans de traitement par Replagal chez 9 patients (patients âgés de 7 à 18 ans). Un traitement par Replagal de 12 à 18 mois a permis une amélioration de la qualité de vie (QdV) d'après les scores obtenus par des instruments validés. Après 6 mois de traitement, Replagal a stabilisé la fonction rénale de la population traitée, alors que les patients sous placebo ont vu la leur diminuer. Les recherches effectuées sur des échantillons de biopsie du rein ont révélé une augmentation significative de la proportion des glomérules normaux et une diminution significative de la proportion des glomérules avec hypertrophie mésangiale chez les patients sous Replagal (à l'inverse du placebo). Après 12 à 18 mois de traitement d'entretien, Replagal a amélioré la fonction rénale : on a constaté une amélioration de $8,7 \pm 3,7$ ml/min du taux de filtration glomérulaire mesuré par la clairance de l'inuline ($p = 0,030$). Un traitement à long terme (de 48 à 54 mois) a permis une stabilisation du taux de filtration glomérulaire chez les patients de sexe masculin dont le taux initial de filtration glomérulaire était normal (≥ 90 ml/min/ $1,73$ m²) et ceux ayant une insuffisance rénale légère à modérée (taux de filtration glomérulaire de 60 à < 90 ml/min/ $1,73$ m²) ; ainsi qu'un ralentissement de la diminution de la fonction rénale et de la progression vers la maladie rénale en phase terminale chez le patient de sexe masculin atteint de maladie de Fabry et ayant une insuffisance rénale plus sévère (taux de filtration glomérulaire de 30 à < 60 ml/min/ $1,73$ m²). Dans une deuxième étude, quinze patients présentant une hypertrophie du ventricule gauche ont suivi une étude contrôlée par placebo pendant 6 mois puis ont intégré une étude d'extension. On a constaté, grâce à un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM), que Replagal avait permis d'obtenir une diminution de 11,5 g de la masse du ventricule gauche chez les patients participant à l'étude contrôlée, tandis que les patients sous placebo présentaient une augmentation de 21,8 g de la masse de leur ventricule gauche. De plus, dans la première étude à laquelle ont participé 25 patients, Replagal a provoqué une réduction significative de la masse cardiaque après 12 à 18 mois de traitement d'entretien ($p < 0,001$). Replagal a également été associé à une amélioration de la contractilité myocardiale, à une diminution de la durée de QRS moyenne et à une diminution concomitante de l'épaisseur septale mesurée par échographie. Deux patients souffrant de bloc de branche droit sont revenus à la normale grâce à la thérapie par Replagal. Des études ultérieures en ouvert ont montré une réduction significative par rapport à la baseline de la masse ventriculaire gauche mesurée par échocardiographie chez les patients atteints de maladie de Fabry à la fois de sexe masculin et féminin lors d'un traitement par Replagal de 24 à 36 mois. La réduction de la masse ventriculaire gauche observée par échocardiographie chez les patients atteints de maladie de Fabry à la fois de sexe masculin et féminin lors d'un traitement par Replagal de 24 à 36 mois a été associée à une amélioration notable des symptômes, mesurés selon les classifications NYHA et CCS chez les patients atteints de maladie de Fabry présentant une insuffisance cardiaque sévère ou des symptômes angineux lors de l'inclusion. Par rapport au placebo, Replagal est également parvenu à réduire l'accumulation du Gb3. Après les 6 premiers mois de thérapie, on a observé une régression moyenne d'environ 20 à 50 % dans le plasma, le sédiment urinaire et les échantillons de biopsie hépatique, rénale et cardiaque. Après 12 à 18 mois de traitement, on a observé une réduction de 50 à 80 % dans le plasma et le sédiment urinaire. Ces effets métaboliques ont également été associés à des gains de poids cliniquement significatifs, à une augmentation de la sudation et de l'énergie. Le traitement par l'enzyme a réduit l'accumulation de Gb3 dans un grand nombre de types de cellules, y compris les cellules épithéliales tubulaires et glomérulaires du rein, les cellules endothéliales capillaires rénales (les cellules endothéliales capillaires dermiques et cardiaques n'ont pas été examinées) et les cellules du muscle cardiaque, ce qui corrobore les effets cliniques déjà constatés avec Replagal. Chez le patient Replagal 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – ML260618 - EXA/FR//1062

pédiatrique de sexe masculin atteint de la maladie de Fabry, le Gb3 plasmatique a diminué de 40-50 % après 6 mois de traitement par 0,2 mg/kg de Replagal. Cette réduction s'est maintenue après un total de 4 ans de traitement chez 11 patients. La perfusion de Replagal à domicile est une option envisageable chez les patients tolérant bien leurs perfusions.

Population pédiatrique : Chez les patients pédiatriques de sexe masculin atteints de la maladie de Fabry, âgés de 7 ans et plus, l'hyperfiltration peut être le signal le plus précoce d'implication rénale de la maladie. Une réduction de leurs débits estimés de filtration glomérulaire hypernormaux a été observée dans les 6 mois suivant la mise en place du traitement par Replagal. Après un an de traitement par 0,2 mg/kg d'agalsidase alfa une semaine sur deux, le débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG) anormalement élevé a diminué de $143,4 \pm 6,8$ à $121,3 \pm 5,6$ mL/min/1,73 m² dans ce sous-groupe et ces eDFG se sont stabilisés dans les valeurs normales au cours des 4 années de traitement par 0,2 mg/kg de Replagal (tendance également observée chez les eDFG des patients non atteints d'hyperfiltration). Chez les patients pédiatriques de sexe masculin âgés ≥ 7 ans, les valeurs initiales de variabilité du rythme cardiaque étaient anormales et se sont améliorées après 6 mois de traitement par Replagal chez 15 garçons. Cette amélioration a été maintenue pendant 6,5 ans de traitement par 0,2 mg/kg de Replagal au cours d'une étude d'extension ouverte à long terme chez 9 garçons. Chez les 9 garçons dont l'index de masse ventriculaire gauche (IMVG) indexée à la taille^{2,7} était compris dans les valeurs normales chez l'enfant (< 39 g/m^{2,7} chez le garçon), le IMVG est resté stable et à des valeurs inférieures à celles de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) pendant les 6,5 années de traitement. Au cours d'une seconde étude, les résultats relatifs à la variabilité du rythme cardiaque obtenus chez 14 patients âgés ≥ 7 ans coïncidaient avec ceux obtenus au cours des études précédentes. Au cours de cette étude, seul un patient a montré une HVG initiale, laquelle a été maintenue stable pendant toute la durée de l'étude. Concernant les patients âgés de 0 à 7 ans, des données limitées n'indiquent aucun problème de tolérance particulier.

Etude des patients traités par Replagal (agalsidase alfa) en relais d'agalsidase bêta : Cent (100) patients [patients naïfs de traitement (n=29) ou patients précédemment traités par agalsidase bêta et passés à Replagal (n=71)] ont été traités jusqu'à 30 mois par Replagal au cours d'une étude ouverte, non contrôlée. Une analyse a indiqué la survenue d'événements indésirables graves chez 39,4 % des patients passés de l'agalsidase bêta à Replagal, contre 31,0 % des patients naïfs de traitement avant leur inclusion dans l'étude. Les patients passés d'un traitement par agalsidase bêta à un traitement par Replagal présentaient un profil de tolérance cohérent avec celui décrit au cours d'autres études cliniques. Des réactions liées à la perfusion ont été décrites chez 9 patients de la population naïve, soit 31,0 %, contre 27 chez les patients de la population ayant changé de traitement, soit 38,0 %.

Etude menée avec différents schémas posologiques : Dans une étude randomisée en ouvert, il n'a pas été observé de différences statistiquement significatives entre les patients adultes traités pendant 52 semaines à la dose de 0,2 mg/kg par voie intraveineuse toutes les deux semaines (n = 20) et les patients traités à la dose de 0,2 mg/kg une fois par semaine (n = 19) sur la variation moyenne de la valeur de la MVG indexée ou sur d'autres critères (fonction cardiaque, fonction rénale et activité pharmacodynamique) par rapport au début de l'étude. Dans chaque groupe de traitement, la valeur de la MVG indexée est restée stable pendant la période de traitement de l'étude. L'incidence globale des EIG par groupe de traitement n'a pas montré d'effet évident du schéma posologique sur le profil d'EIG entre les groupes.

Immunogénicité : On a montré que les anticorps de l'agalsidase alpha ne sont associés à aucun effet cliniquement significatif du point de vue de la sécurité (par exemple les réactions à la perfusion) ou de l'efficacité.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques : On a administré à des patients adultes de sexe masculin des doses uniques d'agalsidase alpha allant de 0,007 à 0,2 mg d'enzyme par kilogramme de poids corporel en perfusion intraveineuse de 20 à 40 minutes et à des adultes de sexe féminin 0,2 mg d'enzyme par kilo de poids corporel en perfusion intraveineuse de 40 minutes. Les propriétés pharmacocinétiques n'ont globalement pas été affectées par la dose Replagal 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – ML260618 - EXA/FR//1062

d'enzyme. Après une unique dose intraveineuse de 0,2 mg/kg, l'agalsidase alpha a eu dans la circulation un profil de distribution et d'élimination biphasique. Les paramètres pharmacocinétiques ne se sont pas avérés significativement différents entre les hommes et les femmes. La demi-vie d'élimination de la protéine a été d'environ 108 ± 17 minutes chez les hommes contre 89 ± 28 minutes chez les femmes ; le volume de distribution a été estimé à environ 17 % du poids corporel pour les deux sexes. La clairance normalisée en fonction du poids corporel est de 2,66 ml/min/kg chez les hommes et de 2,10 ml/min/kg chez les femmes. Étant donné la similarité des propriétés pharmacocinétiques de l'agalsidase alpha chez l'homme et la femme, on peut s'attendre à ce que sa distribution dans les principaux tissus et organes soit également comparable chez l'homme et la femme. Après six mois de traitement sous Replagal, la pharmacocinétique s'est altérée chez 12 des 28 patients masculins, avec augmentation visible de la clairance. Ces modifications ont été associées au développement d'anticorps à faible titre à l'agalsidase alpha mais aucun effet cliniquement significatif pour la sécurité ou l'efficacité n'a été observé chez les patients étudiés. L'analyse de biopsies hépatiques pré- et post-doses chez des hommes souffrant de maladie de Fabry a révélé une demi-vie tissulaire supérieure à 24 heures. L'absorption hépatique de l'enzyme est estimée à 10 % de la dose administrée. L'agalsidase alpha est une protéine. Elle ne devrait pas se lier aux protéines. Sa dégradation métabolique devrait suivre les mêmes voies que celle des autres protéines, à savoir, une hydrolyse peptidique. Il est peu probable que l'agalsidase alpha soit à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Insuffisance rénale : L'élimination rénale de l'agalsidase alpha est considérée comme une voie de clairance minimale car les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas affectés par une dégradation de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique : Le métabolisme devant se produire par hydrolyse peptidique, une diminution de la fonction hépatique ne devrait pas affecter les propriétés pharmacocinétiques de l'agalsidase alpha de façon cliniquement significative.

Population pédiatrique : Chez l'enfant (âgé de 7 à 18 ans), le Replagal administré à 0,2 mg/kg était éliminé plus rapidement de la circulation que chez l'adulte. La clairance moyenne de Replagal chez l'enfant (âgé de 7 à 11 ans), chez l'adolescent (âgé de 12 à 18 ans) et chez l'adulte était respectivement de 4,2 ml/min/kg, 3,1 ml/min/kg et de 2,3 ml/min/kg. Les données pharmacodynamiques suggèrent qu'à une dose de 0,2 mg/kg de Replagal, les réductions en Gb3 plasmatique sont plus ou moins comparables chez l'adolescent et le jeune enfant (voir rubrique 5.1).

5.3. Données de sécurité préclinique : Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucun potentiel génotoxique ou cancérigène n'a été mis en évidence. Les études toxicologiques sur la reproduction, réalisées sur la femelle du rat et du lapin, n'ont révélé aucun effet sur la gestation ou sur le développement du fœtus. Aucune étude n'a été menée concernant la parturition ou le développement périnatal/post-natal. On ne sait pas si Replagal passe dans le placenta.

6. Données pharmaceutiques :

6.1. Liste des excipients : Phosphate monosodique monohydraté, polysorbate 20, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation : 2 ans. La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être administré immédiatement. S'il n'est pas administré immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas dépasser les 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf en cas de dilution effectuée dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées.

6.4. Précautions particulières de conservation : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur : 3,5 ml de solution à diluer pour perfusion dans un flacon de 5ml (verre de type 1) fermé par un bouchon (de butylcaoutchouc recouvert de résine fluorée) recouvert d'un opercule (en aluminium) munie d'une capsule de type flip-off®. Chaque emballage cartonné contient 1 flacon.

6.6. Précautions particulières

Replagal 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – ML260618 - EXA/FR//1062

d'élimination et manipulation : • Calculer la dose et le nombre de flacons de Replagal nécessaires. • Diluer le volume total de la solution à diluer Replagal requis dans 100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Veiller à garantir la stérilité des solutions préparées car Replagal ne contient ni conservateur ni agent bactériostatique ; les mesures d'asepsie doivent être respectées. Après dilution, la solution doit être mélangée doucement sans l'agiter. • Étant donné l'absence de conservateurs, il est recommandé de commencer la perfusion au plus tôt une fois la dilution effectuée. • Avant administration, la solution doit faire l'objet d'un contrôle visuel afin de détecter la présence de particules ou une éventuelle décoloration. • La solution est à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Shire Human Genetic Therapies AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm, Suède. **8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/01/189/001 – 3400956340057 – Replagal 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ; boîte de 1 flacon. **9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation :** 03/08/2001 – 03/08/2006. **10. Date de mise à jour du texte :** Juillet 2016. **Conditions de prescriptions et de délivrance :** Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Agrément aux Collectivités. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100%. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. • Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD : UCD 3400892388618 (flacon de 3,5ml) : 1520,911 €. **Exploitant :** SHIRE France - 112 avenue Kléber - 75116 Paris.

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant **01 40 67 32 90** ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com. SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale. Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet www.shire.fr. Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le **01 40 67 33 00** ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE. Ces données seront utilisées par Shire France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, Shire mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique. Replagal – ML260618 – EXA/FR//1062.