

MISE EN GARDE: Bien que Genzyme permette le téléchargement et/ou l'impression de sa Monographie de Produit à partir de son site web pour votre convenance, une fois cette Monographie de Produit téléchargée et/ou imprimée à partir de son site web, Genzyme n'est pas en mesure d'assurer la précision de la Monographie de Produit dans la version téléchargée ou imprimée. La Monographie de Produit peut être révisée, mise à jour et modifiée de temps à autre, et vous êtes dirigé vers la Monographie de Produit qui se trouve sur le site web (www.genzyme.ca) pour obtenir la version la plus actuelle.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Cerezyme®

**Imiglucérase pour injection
(analogue recombinant de la β -glucocérébrosidase humaine)**

**Lyophilisat
200 unités/flacon et 400 unités/flacon**

Traitement enzymatique substitutif

Genzyme Canada Inc.
2700 Boulevard Matheson Est, bureau 800, Tour Est
Mississauga ON L4W 4V9
www.genzyme.ca
Numéro de contrôle : 135476

Date de révision :
10 décembre 2010

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
STABILITÉ ET CONSERVATION	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	31
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	34

CEREZYME®

Imiglucérase pour injection
(analogue recombinant de la β -glucocérébrosidase humaine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	Lyophilisat pour reconstitution et perfusion intraveineuse 200 unités 400 unités	Il n'y a pas d'ingrédient non médicamenteux cliniquement important. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, la COMPOSITION ET le CONDITIONNEMENT.

DESCRIPTION

CEREZYME® (imiglucérase pour injection) est un analogue de la β -glucocérébrosidase produit au moyen de la technologie de l'ADN recombinant. L'enzyme lysosomiale catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside en glucose et en céramide.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CEREZYME® (imiglucérase pour injection) est indiqué comme traitement enzymatique substitutif (TES) au long cours dans les cas diagnostiqués de maladie de Gaucher de type 1 (sans atteinte neurologique) ou de type 3 (avec atteinte neurologique chronique) chez les patients qui présentent des symptômes non neurologiques de la maladie.

Ces symptômes englobent une ou plusieurs des manifestations suivantes :

- anémie, après exclusion des autres causes possibles telle une carence en fer;
- thrombocytopénie;
- ostéopathie, après exclusion des autres causes possibles telle une carence en vitamine D;
- hépatomégalie ou splénomégalie.

Pédiatrie (de 2 à 16 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de CEREZYME[®] ont été établies chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 16 ans). L'emploi de CEREZYME[®] dans ces groupes d'âge est étayé par les résultats d'études rigoureuses menées auprès d'adultes et d'enfants sur CEREZYME[®] et CEREDASE[®] (alglucérase injectable), ainsi que par des données tirées de la littérature médicale et de dossiers de suivi à long terme.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une grave hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les **FORMES POSOLOGIQUES, la COMPOSITION ET le CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La prise en charge thérapeutique par CEREZYME[®] (imiglucérase pour injection) doit être entreprise par un médecin rompu au traitement de patients atteints de la maladie de Gaucher.

Des précautions s'imposent chez les patients ayant présenté des symptômes d'hypersensibilité à CEREZYME[®] (*voir les sections **Système immunitaire** ci-après et **EFFETS INDÉSIRABLES***).

La prudence est de mise lors de l'administration de CEREZYME[®] aux patients ayant déjà été traités à l'aide de l'enzyme β -glucocérébrosidase d'origine placentaire (CEREDASE[®], alglucérase injectable), qui ont développé des anticorps ou présenté des symptômes d'hypersensibilité à cette enzyme.

Carcinogénèse et mutagénèse

Les effets éventuels de CEREZYME[®] sur la carcinogénèse et la mutagénèse n'ont fait l'objet d'aucune étude chez l'animal ni chez l'être humain.

Système immunitaire

CEREZYME[®] est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité sévère (p. ex. réactions anaphylactiques) à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation ou des composants du contenant (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant la perfusion de CEREZYME[®]. En cas de réaction d'hypersensibilité importante/sévère/menaçant le pronostic vital (p. ex. réactions anaphylactiques) pendant ou après les perfusions, cesser immédiatement la perfusion de CEREZYME[®] et instaurer un traitement médical adapté.

Le traitement par CEREZYME[®] doit être envisagé avec précaution et faire l'objet d'une surveillance étroite lors des perfusions chez des patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité légère ou modérée (p. ex. eczéma, prurit, bouffées vasomotrices, éruptions cutanées, etc.) à l'ingrédient actif ou aux excipients du médicament. Un traitement préalable par des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes et une diminution du débit de la perfusion ont permis de continuer à utiliser CEREZYME[®] chez la plupart des patients.

Une réaction anaphylactoïde a été rapportée chez moins de 1 % de la population traitée. La poursuite du traitement par CEREZYME[®] doit se faire avec prudence. La plupart des patients ont pu poursuivre le traitement avec succès après une réduction du débit de perfusion et un traitement préalable par des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes.

Les données actuelles, obtenues au moyen d'un test ELISA suivi d'une épreuve de radioimmunoprécipitation confirmatoire, suggèrent qu'à ce jour, environ 15 % des patients traités et étudiés ont développé des anticorps IgG contre CEREZYME[®] au cours de la première année de traitement. La plupart d'entre eux ont développé leurs anticorps au cours des 6 premiers mois du traitement et, dans de rares cas, après 12 mois. Environ 46 % des patients chez lesquels on a détecté des anticorps IgG ont présenté des symptômes d'hypersensibilité. Il est recommandé de surveiller régulièrement la formation d'anticorps IgG contre l'imiglucérase chez les patients présentant une suspicion de baisse de la réponse au traitement. Les patients qui développent des anticorps contre l'imiglucérase encourent un risque de réactions d'hypersensibilité plus élevé. Les patients qui présentent des anticorps ou des symptômes d'hypersensibilité à Cérédate[®] (alglucérase) doivent être suivis attentivement lors de l'administration de CEREZYME[®] (imiglucérase).

Appareil respiratoire

Des cas d'hypertension pulmonaire ont également été notés chez moins de 1 % des patients durant le traitement par CEREZYME[®]. L'hypertension pulmonaire est une complication connue de la maladie de Gaucher, qui a été observée tant chez des patients qui recevaient CEREZYME[®] que chez ceux qui ne le recevaient pas. Aucun lien de causalité avec CEREZYME[®] n'a été

établi. On doit évaluer la présence d'une hypertension pulmonaire chez tout patient présentant des symptômes respiratoires.

Populations particulières

Une gamme complète de paramètres et de lignes directrices thérapeutiques, que l'on recommande de suivre, a été définie pour évaluer la réponse au traitement des patients atteints de la maladie de Gaucher. Une base de données permanente connue sous le nom de *registre de l'ICGG (International Collaborative Gaucher Group)* a été mise sur pied dans le but de recueillir des données à l'échelle mondiale pour mieux comprendre la maladie et la réponse clinique au TES. On peut communiquer avec le personnel responsable en composant le 1 800 745-4447. Les médecins canadiens doivent considérer ce registre comme un moyen de suivre l'ensemble des patients atteints de la maladie de Gaucher au pays. L'inscription des patients relève des médecins traitants. Le registre permettra d'évaluer l'efficacité à long terme du TES dans la collectivité. Toute référence à un patient donné doit se faire uniquement par ses initiales ou son numéro d'identification dans le registre.

Les paramètres surveillés aux fins du registre comprennent l'hémoglobine, la numération plaquettaire, le volume de la rate et du foie, ainsi que le siège et la gravité des complications osseuses. Les tableaux qui suivent présentent le calendrier des évaluations recommandées au départ et par la suite chez les patients non traités et chez ceux qui suivent un TES.

Tableau : Évaluation initiale

Antécédents complets du patient et de sa famille, incluant de préférence l'arbre généalogique
Examen physique complet (annuel)
Qualité de vie (examen annuel) : fonctionnement et bien-être du patient selon sa propre évaluation (questionnaire SF-36)
Analyses sanguines Principales analyses <ul style="list-style-type: none">• Hémoglobine• Numération plaquettaire Marqueurs biochimiques (il convient de surveiller au moins 1 des marqueurs suivants parallèlement à d'autres évaluations cliniques de l'évolution de la maladie; la chitotriosidase pourrait bien être l'indicateur le plus sensible de l'évolution de la maladie [pour peu que son dosage puisse être validé] et doit, par conséquent, être privilégiée, même si environ 5 % de la population générale n'en exprime pas l'activité en raison d'une variabilité génétique) <ul style="list-style-type: none">• Chitotriosidase• ECA• Phosphatase acide tartrate résistante

<p>Autres analyses sanguines (à déterminer en fonction de l'âge et de l'état du patient)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Numération leucocytaire, temps de Quick, temps de céphaline • Fer, capacité de fixation du fer, ferritine, vitamine B₁₂ • ASAT et/ou ALAT, phosphatases alcalines, calcium, phosphore, albumine, protéines totales, bilirubine totale et directe • Immunoélectrophorèse • Bilan hépatique
β-glucosidase et analyse des mutations
Échantillon d'anticorps*
<p>Viscères (obtenir des coupes axiales contiguës de 10 mm d'épaisseur pour couvrir la totalité de la zone d'intérêt)</p> <p>Volume de la rate (IRM ou tomodensitométrie)</p> <p>Volume du foie (IRM ou tomodensitométrie)</p>
<p>Squelette</p> <p>IRM de l'ensemble du fémur (plan frontal, pondération en T1 et en T2)</p> <p>Radiographie (vue antéropostérieure de l'ensemble du fémur** et vue latérale de la colonne vertébrale)</p> <p>Absorptiométrie biphotonique à rayons X (colonne lombaire et col du fémur)</p>
<p>Poumons (une évaluation est recommandée tous les 12 à 24 mois chez les patients dont la pression pulmonaire au départ se situe aux limites ou au-dessus de la normale)</p> <p>ECG, radiographie thoracique et échocardiographie (pression systolique ventriculaire droite) pour les patients âgés de plus de 18 ans</p>

* On doit prélever un échantillon au départ, qui sera conservé par Genzyme, puis un autre 6 mois après le début du TES (ce 2^e échantillon reste toutefois facultatif). Ces échantillons ne seront analysés que si les circonstances cliniques le justifient, par exemple si on soupçonne une réaction indésirable à médiation immunitaire ou une diminution de l'efficacité du TES.

** Idéalement, de la hanche jusque sous les genoux

Abréviations :

- | | |
|--|--|
| • ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine | • DEXA : absorptiométrie biphotonique à rayons X |
| • PATR : Phosphatase acide tartrate résistante | • IRM : imagerie par résonance magnétique |
| • AP : antéro-postérieure | • TP : temps de prothrombine |
| • ALAT : alanine-aminotransférase | • TTP : temps de thromboplastine partielle |
| • ASAT : aspartate-aminotransférase | • GB : globules blancs |
| • TAO : Tomographie assistée par ordinateur | |

Tableau : Surveillance continue¹

Paramètre	Patients sous TES					
	Patients ne suivant pas de TES		N'ayant pas atteint les objectifs thérapeutiques		Ayant atteint les objectifs thérapeutiques	À l'occasion d'une modification de la dose ou d'une complication clinique significative
	Tous les 12 mois	Tous les 12 à 24 mois	Tous les 3 mois	Tous les 12 mois	Tous les 12 à 24 mois	
Examen physique complet	X			X	X (annuel)	
Questionnaire SF-36 (qualité de vie)	X			X	X (annuel)	X
<u>Analyses sanguines</u>						
Hémoglobine	X		X		X	X
Numération plaquettaire	X		X		X	X
<u>Marqueurs Biochimiques</u> ²						
Chitotriosidase	X		X		X	X
ECA						
PATR						
Analyses sanguines additionnelles	Assurer un suivi adéquat en cas d'anomalies compte tenu de l'âge et de l'état du patient					
Viscères (obtenir des coupes axiales contiguës de 10 mm d'épaisseur pour couvrir la totalité de la zone d'intérêt)						
Volume de la rate (IRM ou TAO)		X		X	X	X
Volume du foie (IRM ou TAO)		X		X	X	X
<u>Squelette</u> ³						
IRM de l'ensemble du fémur (plan frontal, pondération en T1 et en T2) ⁴		X		X	X	X
Radiographie ^{4,5}		X		X	X	X
DEXA		X		X	X	X
Poumons	Une évaluation est recommandée tous les 12 à 24 mois chez les patients dont la pression pulmonaire au départ se situe aux limites ou au-dessus de la normale.					

¹ Un examen physique complet devrait être effectué au moins chaque année.

² Il convient de surveiller au moins 1 de ces marqueurs biochimiques tous les 12 mois, parallèlement à d'autres évaluations cliniques de l'évolution de la maladie et de la réponse au traitement; la chitotriosidase pourrait bien être l'indicateur le plus sensible de l'évolution de la maladie (pour peu que son dosage puisse être validé) et devrait, par conséquent, être privilégiée.

³ Il convient d'évaluer toute complication osseuse survenant dans une partie anatomique non mentionnée ici.

⁴ Vue antéropostérieure de l'ensemble du fémur (idéalement, de la hanche jusque sous les genoux) et vue latérale de la colonne vertébrale

⁵ Facultative en l'absence de nouveaux symptômes ou de signes d'évolution de la maladie

Les médecins et les professionnels de la santé sont invités à inscrire au registre de l'ICGG les patients atteints de la maladie de Gaucher, y compris ceux qui présentent des symptômes neurologiques chroniques.

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez consulter le site Web du registre à l'adresse www.gaucherregistry.com (en anglais seulement).

Femmes enceintes : Il n'existe aucune donnée issue d'études chez la femme enceinte. On ne sait pas si CEREZYME[®] peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est pris durant la grossesse, ni s'il a des effets sur les fonctions reproductrices.

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour étudier les effets de CEREZYME[®] sur la gestation, le développement du fœtus et de l'embryon, la parturition et le développement post-natal. On ignore si CEREZYME[®] traverse la barrière placentaire pour atteindre le fœtus.

L'utilisation de CEREZYME[®] chez la femme enceinte atteinte de la maladie de Gaucher peut uniquement être envisagée après une évaluation des risques et bénéfices au cas par cas. Chez ces patientes et chez celles qui souhaitent être enceintes, une évaluation des risques et bénéfices doit être réalisée lors de chaque grossesse. Quelle que soit la décision prise quant au traitement, ces patientes doivent être surveillées spécifiquement durant toute leur grossesse afin d'éviter ou de détecter toute complication liée à la maladie.

La base de données de pharmacovigilance de Genzyme contient des données sur 158 issues de grossesse seulement. Chez les femmes atteintes de la maladie de Gaucher, la grossesse peut être compliquée par une viscéromégalie, une aggravation de l'anémie, une thrombocytopénie, des saignements, des crises osseuses et une ostéonécrose. Des avortements spontanés et des morts fœtales ont été rapportés chez des femmes enceintes traitées avec CEREZYME[®]. Aucun lien de cause à effet avec CEREZYME[®] n'a été établi.

Femmes qui allaitent : Aucun essai clinique bien contrôlé n'a été réalisé chez la femme qui allaite. On ne sait pas si CEREZYME[®] est excrété dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsque CEREZYME[®] est administré à une femme qui allaite.

Pédiatrie (< 2 ans) :

On possède peu de données sur l'emploi de CEREZYME[®] chez des enfants de moins de 2 ans. L'innocuité et l'efficacité de CEREZYME[®] ont été établies chez des enfants et des adolescents âgés de 2 à 16 ans.

Surveillance et essais de laboratoire

Le risque de réaction d'hypersensibilité est plus grand chez les patients ayant développé des anticorps contre CEREZYME[®]. Cela dit, les patients qui présentent des symptômes d'hypersensibilité ne présentent pas tous des anticorps IgG mesurables. Il est recommandé de surveiller la formation d'anticorps IgG à intervalles réguliers durant la première année du traitement (soit tous les 3 mois environ), puis à intervalles de 18 mois par la suite.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du 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.

Les données d'innocuité suivantes reposent sur les résultats des 3 essais cliniques menés avant l'homologation de CEREZYME[®] (imiglucérase pour injection) : l'essai déterminant (RC91-0110), l'essai complémentaire (RC92-0501) et l'essai israélien (RC92-0301). Tous les participants étaient atteints du type 1 de la maladie de Gaucher. Les patients non traités auparavant sont ceux qui ont été désignés au hasard pour recevoir CEREZYME[®] à la dose de 60 U/kg toutes les 2 semaines pendant 6 mois dans le cadre de l'essai déterminant, et qui sont demeurés sous CEREZYME[®] durant l'essai complémentaire. Les patients ayant fait l'objet d'une permutation ont d'abord été désignés au hasard pour recevoir CEREDASE[®] durant l'essai déterminant, puis sont passés à CEREZYME[®] durant l'essai complémentaire. Au cours de ce dernier essai, on a quelque peu réduit la dose en fonction du maintien de l'efficacité du traitement. Les 10 participants à l'essai israélien ont reçu CEREZYME[®] à la dose de 15 U/kg toutes les 2 semaines ou de 2,5 U/kg, 3 fois par semaine, et ce, pendant 18 à 24 mois.

Tableau : Ensemble des effets indésirables liés au traitement (≥ 1 %) signalés chez les patients sous CEREZYME[®] durant les essais déterminant, complémentaire et israélien (par appareil ou système)

	Patients non traités auparavant (N = 15) n (%)	Patients ayant fait l'objet d'une permutation (N = 15) n (%)	Participants à l'essai israélien (N = 10) n (%)
ORGANISME DANS SON ENSEMBLE			
Céphalées	4 (27)	0 (0)	0 (0)

Douleur abdominale	0 (0)	0 (0)	1 (10)
Fièvre	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)
Douleur thoracique	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE			
Hypotension	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)
Vasodilatation	0 (0)	1 (6,7)	1 (10)
APPAREIL DIGESTIF			
Nausées	1 (6,7)	0 (0)	1 (10)
Diarrhée	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)
SYSTÈME NERVEUX			
Étourdissements	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)
Labilité émotionnelle	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)
Paresthésie	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)
Hyperesthésie	0 (0)	0 (0)	1 (10)
Nervosité	0 (0)	0 (0)	1 (10)
PEAU ET ANNEXES CUTANÉES			
Prurit	1 (6,7)	1 (6,7)	0 (0)
Éruptions cutanées	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)
Éruptions maculopapulaires	0 (0)	1 (6,7)	0 (0)
APPAREIL GÉNITO-URINAIRE			
Oligurie	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)

Au cours des 3 essais de précommercialisation, on n'a fait état d'aucun autre effet indésirable possiblement lié à CEREZYME[®] ni d'effets indésirables graves.

Une étude clinique a été menée au Japon après la commercialisation de CEREZYME[®] (protocole 8-98) auprès de patients atteints du type 3 (neurologique) de la maladie de Gaucher. Au cours de cette étude, 1 patient a présenté un trouble unguéal considéré comme potentiellement lié au traitement par CEREZYME[®]. Aucun autre effet indésirable relatif à CEREZYME[®] n'a été signalé.

Une étude de phase IV (RC96-1101) a été réalisée pour évaluer et quantifier la réponse squelettique par rapport à la base de référence chez des patients recevant un traitement par CEREZYME[®] pendant 48 mois. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique ouverte chez des patients naïfs de traitement (n = 33). Les EI les plus fréquents étaient les frissons (7 cas), les bouffées vasomotrices (6 cas) et l'arthralgie (6 cas), chacun signalé chez 4 patients (12 %). Les EI sévères les plus fréquents étaient l'ostéonécrose aseptique et les douleurs osseuses, tous deux signalés chez 2 patients (6 %). Les EI les plus fréquents considérés comme au moins potentiellement liés au médicament à l'étude étaient les frissons, signalés chez 4 patients (12 %). Seulement 5 autres EI considérés comme liés au médicament à l'étude ont été signalés chez plus de 1 patient : la gêne thoracique, les bouffées vasomotrices, les nausées, le prurit et l'élévation du

taux d'alanine aminotransférase (ALAT). Onze patients ont rencontré 31 EI au total. Deux patients ont présenté des EI considérés comme étant au moins potentiellement liés au médicament à l'étude et correspondants aux réactions associées à la perfusion autour du 6^e mois; ces deux patients avaient des anticorps au 3^e mois. Des troubles généraux et des problèmes au site d'administration ont été signalés chez 6 patients (18 %). Un EI dans cette CSO (une incidence de frissons) a été considéré comme sévère. Un patient a quitté l'étude en raison d'un EI correspondant à une réaction à la perfusion. Un autre patient a quitté l'étude suite à un diagnostic de cancer des poumons.

Une étude multicentrique et randomisée de phase IV (CZ-011-01) a été menée afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des perfusions de CERZYME[®] toutes les quatre semaines (Q4) contre toutes les deux semaines (Q2), à la même dose cumulée, dans le cadre du traitement d'entretien de patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (Q2 n = 37; Q4 n = 65). Cinq patients (8,4 %) du groupe Q4 et 1 patient (3,0 %) du groupe Q2 ont quitté l'étude en raison d'événements indésirables. Les 5 patients du groupe Q4 ont quitté l'étude à cause de symptômes correspondant à la maladie de Gaucher. Ces symptômes étaient : la splénomégalie, la baisse de l'hémoglobininémie, l'arthralgie et la douleur osseuse. Des EI survenus suite au traitement ont été signalés dans le groupe Q4 (83,9 %) et dans le groupe Q2 (63,6 %). Les EI (≥ 5 % et survenant plus souvent dans le groupe Q4 que dans le groupe Q2) sont : dorsalgie (16,1 % contre 0 %), arthralgie (16,1 % contre 9,1 %), fatigue (9,7 % contre 0 %), céphalée (9,7 % contre 6,1 %), baisse de l'hémoglobininémie (8,1 % contre 0 %), diminution du nombre de plaquettes (8,1 % contre 0 %), douleurs osseuses (8,1 % contre 6,1 %), douleurs aux extrémités (8,1 % contre 6,1 %), sinusite (8,1 % contre 6,1 %), gastroentérite virale (6,5 % contre 0 %), grippe (6,5 % contre 0 %) et toux (6,5 % contre 3,0 %). Les EI considérés comme liés au médicament à l'étude étaient environ deux fois plus fréquents dans le Q4 que dans le groupe Q2 (11,3 % contre 6,1 %). Il s'agissait de la fatigue, la douleur aux extrémités, l'érythème au site de la perfusion, la douleur au site de la perfusion, les vertiges, les trémulations, la baisse de l'hémoglobininémie et la splénomégalie. Les réactions associées à la perfusion les plus fréquentes étaient le prurit, l'urticaire, les spasmes musculaires, la fatigue, l'érythème au site de la perfusion et la douleur au site de la perfusion. Deux patients (3,2 %) du groupe Q4, et aucun du groupe Q2, ont présenté un érythème ou une douleur au site de la perfusion. Deux patients (3,2 %) du groupe Q4 ont signalé une hypersensibilité et de multiples allergies. Aucun trouble du système immunitaire n'a été signalé chez les patients du groupe de traitement Q2.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Au cours de l'étude de phase IV (CZ-011-01), 5,6 % (groupe Q4) et 3,8 % (groupe Q2) des patients ont vu leur hémoglobininémie passer de valeurs normales en base de référence à des valeurs faibles au 24^e mois. Les taux de plaquettes sont passés de valeurs normales en base de référence à des valeurs faibles au 3^e mois chez 14,8 % (Q4) et 3,8 % (Q2) des patients, au 12^e mois chez 7,8 % (Q4) et 0 % (Q2) des patients et au 24^e mois chez 16,7 % (Q4) et 3,8 % (Q2) des patients.

Au cours d'une étude ouverte de phase IV (RC96-1101, patients traités n = 33), 1 patient (3 %) avait une valeur d'ALAT ≥ 5 x LSN et 5 autres (15 %) avaient une valeur d'ALAT $\geq 1,5$ X LSN; 2 patients (6 %) avaient une valeur d'ASAT ≥ 3 x LSN et 2 autres (6 %) avaient une valeur d'ASAT $\geq 1,5$ x LSN. Cinq patients (15 %) avaient une valeur de bilirubine (totale) $\geq 1,5$ x LSN.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

D'autres effets indésirables ont été recensés depuis la commercialisation de CEREZYME®. Comme ces effets ont été signalés sur une base volontaire et que la densité de la population traitée fluctue au fil du temps, l'exposition réelle des patients et la fréquence des manifestations indésirables sont difficiles à déterminer et demeurent, par conséquent, des estimations. Les rapports d'effets indésirables produits depuis la commercialisation de CEREZYME® indiquent qu'environ 13,8 % des patients ont fait l'expérience de manifestations indésirables.

Des symptômes évocateurs d'une hypersensibilité ont été observés chez environ 6,6 % des patients. Ces symptômes, qui sont apparus durant ou peu de temps après les perfusions, comprennent le prurit, les bouffées vasomotrices, les éruptions cutanées, l'urticaire, l'œdème angioneurotique, la gêne thoracique, la tachycardie, la dyspnée, la toux, la cyanose, la paresthésie et la dorsalgie. Une hypotension associée à une hypersensibilité a également été rarement rapportée (voir la section **Système immunitaire** sous **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les réactions indésirables au médicament sont listées par classe de système d'organes et par fréquence (fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) et rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)) dans le tableau ci-dessous. Pour chaque groupe de fréquence, les réactions indésirables au médicament sont présentées en ordre décroissant de gravité.

Troubles du système nerveux	Peu fréquent : Vertiges, céphalées
Troubles cardiaques	Peu fréquent : Tachycardie, cyanose
Troubles vasculaires	Peu fréquent : Bouffées vasomotrices, hypotension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent : Dyspnée, toux
Troubles digestifs	Peu fréquent : Vomissements, nausées, crampes abdominales, diarrhées
Troubles du système immunitaire	Fréquent : Réactions d'hypersensibilité Rare : Réactions anaphylactoïdes
Troubles de la peau et des tissus	

sous-cutanés	Fréquent : Urticaire/angioœdème, prurit, éruption cutanée
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Peu fréquent : Dorsalgie
Troubles généraux et affections au site d'administration	Peu fréquent : Gêne au site de perfusion, brûlure au site de perfusion, tuméfaction au site de perfusion, abcès stérile au site de perfusion, gêne thoracique, fièvre, frissons solennels, fatigue Rare : Œdème périphérique transitoire

Aux effets indésirables observés chez les patients traités par CEREZYME[®] s'ajoute l'œdème périphérique transitoire associé à la classe thérapeutique de médicaments à laquelle appartient CEREZYME[®].

Formation d'anticorps

Un programme d'immunosurveillance volontaire a été instauré en 1991 dans le but de déterminer avec plus de précision la proportion d'anticorps chez les patients sous alglucérase. Genzyme a par la suite étendu ce programme aux patients bénéficiant d'un traitement par l'imiglucérase et l'a mis à la portée des médecins traitant des cas de maladie de Gaucher partout dans le monde. Ce programme prévoit le suivi des anticorps IgG contre l'enzyme à l'aide de la technique d'immunoabsorption enzymatique ELISA. Les valeurs d'absorption résultantes sont comparées au seuil établi à partir d'une étude de répartition sérique normale chez l'être humain. Une épreuve de radioimmunoprécipitation attestant que le résultat obtenu par la technique ELISA est supérieur aux valeurs normales confirme la présence d'anticorps anti-gluco-cérébrosidase.

Dans le cadre de la pharmacovigilance de l'imiglucérase, le taux de séroconversion des patients traités uniquement par cette enzyme est demeuré stable à environ 15 %, ce qui cadre avec le taux de formation d'anticorps observé chez les patients traités seulement par l'imiglucérase dans les essais américains déterminant et complémentaire (3/15, 20 %) ainsi que dans l'essai israélien (1/10, 10 %). Le développement d'anticorps IgG contre l'imiglucérase survient en bonne partie au cours des 6 premiers mois de traitement et, dans de rares cas, après 12 mois. Des réactions liées à la perfusion ont été signalées chez environ la moitié des patients chez qui des anticorps IgG anti-imiglucérase avaient été détectés. Parmi les symptômes signalés le plus souvent, lesquels sont généralement d'intensité légère à modérée, mentionnons le prurit, les éruptions cutanées, l'urticaire, les céphalées, la dyspnée et les frissons. Dans la plupart des cas, une réduction du débit de perfusion et/ou un traitement préalable à l'aide d'antipyrétiques ou d'antihistaminiques suffisent à contrer ces réactions. Le risque de réactions liées à la perfusion

est plus grand chez les patients ayant des anticorps anti-imiglucérase, bien que les patients victimes de telles réactions n'affichent pas tous des anticorps IgG détectables. Il est recommandé de suivre la formation d'anticorps d'IgG à intervalles réguliers.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament : Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment : Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale : Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire : Les effets au médicament sur les résultats des essais de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La gravité de la maladie peut dicter l'administration initiale de doses plutôt élevées ou relativement fréquentes. L'adaptation de la posologie doit être individualisée, et la dose ne doit être augmentée ni diminuée qu'après l'obtention d'un bilan complet et systématique des symptômes non neurologiques du patient tenant compte des objectifs thérapeutiques qui ont été atteints.
- L'efficacité de CEREZYME[®] (imiglucérase pour injection) contre les symptômes neurologiques chroniques de la maladie de Gaucher n'a pas été établie, et aucun schéma thérapeutique particulier ne peut être recommandé dans cette indication.
- Dans les cas où CEREZYME[®] doit être administré dans un centre d'hébergement et de soins de longue durée, on conseille aux professionnels de la santé d'être formés et préparés à l'éventualité d'une réaction de type allergique.

Posologie recommandée et réglage posologique

CEREZYME[®] est administré en perfusion intraveineuse durant 1 à 2 heures. Le débit de perfusion maximum recommandé est de 1 U/kg/min.

La posologie doit être individualisée. Le traitement peut être amorcé à raison de 2,5 U/kg de poids corporel, 3 fois par semaine, jusqu'à concurrence de 60 U/kg, 1 fois toutes les 2 semaines. La posologie initiale peut varier, cependant, la mieux documentée équivaut à 60 U/kg toutes les 2 semaines.

Des doses plus élevées (pouvant atteindre 120 U/kg toutes les 2 semaines) ont été administrées sans danger à des patients atteints du type 3 de la maladie.

Les flacons sont à usage unique. Tout reste de produit doit être jeté. On peut cependant ajuster légèrement la dose administrée à chaque perfusion. La toxicité relativement faible du produit jumelée à l'étalement de la réponse dans le temps permet en effet de procéder à un léger ajustement de la dose pour éviter de jeter des flacons partiellement utilisés, dans la mesure où la dose totale administrée chaque mois demeure essentiellement la même.

Administration

Préparation de la solution pour perfusion intraveineuse :

1. En utilisant une technique aseptique, reconstituer la solution contenue dans chaque flacon de 200 ou 400 U de CERZYME[®] en y ajoutant respectivement 5,1 ou 10,2 mL d'eau stérile pour injection, USP, sans agent de conservation (pour un volume total de 5,3 ou 10,6 mL, respectivement). Le résultat final donne une solution concentrée à 40 U/mL, que le flacon contienne 200 ou 400 U.
2. Agiter doucement le flacon afin de mélanger la solution. *Important : ne pas trop agiter.*
3. La solution reconstituée peut contenir des bulles. La laisser reposer plusieurs minutes, le temps que les bulles se dissipent et que le lyophilisat se dissolve parfaitement.
4. La solution reconstituée doit être claire. Avant toute autre dilution, examiner le contenu du flacon à l'œil nu à la recherche de particules ou d'une décoloration. Ne pas utiliser les flacons présentant des particules opaques ou une décoloration. Étant donné qu'il s'agit d'une solution protéique, une légère floculation (décrite comme de fines fibres translucides) survient occasionnellement après la dilution.

Dilution

1. Le volume total après dilution peut varier de 100 à 200 mL. Le volume de solution saline ordinaire utilisé aux fins de la dilution ne modifie pas la dose de CERZYME[®] administrée au patient.
2. En utilisant une technique aseptique, prélever le contenu de chaque flacon et le diluer avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP (solution saline ordinaire), de manière à obtenir un volume total de 100 à 200 mL.

3. La solution diluée peut être filtrée pendant l'administration par un filtre intégré de 0,2 µm liant faiblement les protéines.
4. Lorsque plus de 20 flacons de CEREZYME® sont requis, le volume de médicament avant dilution atteint en soi 100 mL. En fixant à 200 mL la limite supérieure du volume total, on peut ainsi garantir la dilution du médicament dans de telles circonstances.

Comme CEREZYME® ne contient aucun agent antibactérien, il doit être reconstitué et dilué tout juste avant son administration.

SURDOSAGE

Aucun effet toxique manifeste n'a été signalé par suite de l'administration de doses pouvant atteindre 240 U/kg de poids corporel toutes les 2 semaines.

Pour la prise en charge d'une suspicion de surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

CEREZYME® (imiglucérase pour injection) est un analogue de la β -glucocérébrosidase produit au moyen de la technologie de l'ADN recombinant. L'enzyme lysosomiale catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside en glucose et en céramide. La maladie de Gaucher est un trouble génétique à transmission autosomique qui se caractérise par un déficit de l'activité de la β -glucocérébrosidase entraînant l'accumulation de glucocérébroside dans les lysosomes des macrophages des tissus hépatiques, spléniques, médullaires et parfois pulmonaires et rénaux. Les conséquences, sur le plan hématologique, sont notamment une anémie et une thrombocytopenie graves associées à une hépatosplénomégalie évolutive caractéristique et à des complications osseuses incluant une ostéonécrose, une ostéopénie et des fractures pathologiques secondaires.

Lors des essais cliniques, CEREZYME® a atténué les symptômes associés à la maladie de Gaucher. Il a freiné l'anémie et la thrombocytopenie; réduit le volume de la rate et du foie; diminué la cachexie et les complications osseuses liées à la maladie de Gaucher, en plus d'améliorer la qualité de vie. Les patients ont signalé des effets bénéfiques sur leur santé en général, leur niveau d'énergie et leur mobilité, ainsi qu'une réduction de la douleur osseuse durant le traitement.

Pharmacodynamique

L'imiglucérase (β -glucosidase acide recombinante ciblée sur le macrophage) remplace l'activité de l'enzyme déficiente en hydrolysant la glucosylcéramide, corrigeant ainsi la physiopathologie initiale et prévenant l'apparition d'une pathologie secondaire. Au cours d'essais cliniques, CEREZYME[®] a réduit la taille de la rate et du foie, a amélioré la thrombocytopénie et l'anémie, a amélioré le fardeau de la moelle osseuse et a réduit la douleur et les crises osseuses. Les patients répondent invariablement au TES, peu importe l'hétérogénéité ou la gravité de l'atteinte, et les enfants y répondent, de façon générale, plus rapidement que les adultes. Les effets du TES sur le squelette mettent en général plus de temps à se faire sentir que les effets hématologiques et organiques, et ce, tant chez les enfants que chez les adultes. La rate et le foie constituent les premiers sites de captage de CEREZYME[®].

Au cours d'une étude ouverte de phase IV (RC96-1101) réalisée chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, 33 patients ont reçu 60 U/kg de CEREZYME[®] toutes les 2 semaines pendant les 24 premiers mois. Si les objectifs thérapeutiques étaient atteints, le patient pouvait continuer à prendre la dose actuelle de CEREZYME[®] ou la dose pouvait être réduite à 45 U/kg ou 30 U/kg toutes les 2 semaines. Une diminution de la douleur osseuse a été observée avec CEREZYME[®] dès le 3^e mois. Parmi les 32 patients pour lesquels des données de suivi étaient disponibles, les 12 patients (38 %) ayant des douleurs modérées, sévères ou extrêmes en base de référence n'étaient plus que 6 (19 %) au 3^e mois. Le nombre de patients sans douleur est passé de 9 (28 %) en base de référence à 16 (52 %), 65 % et 60 % aux 6^e, 21^e et 48^e mois. Alors que 13 patients ont déclaré avoir des antécédents de crises osseuses et 5 patients ont signalé au moins une crise osseuse au cours des 2 mois précédant la base de référence, des crises osseuses ont été signalées chez seulement 3 patients pendant les 48 mois de l'étude.

Pharmacocinétique

Au cours de la perfusion durant 1 heure de 4 doses (7,5, 15, 30, 60 U/kg) de CEREZYME[®], l'activité enzymatique a atteint un état d'équilibre en 30 minutes. Après la perfusion, l'activité enzymatique plasmatique a diminué rapidement, la demi-vie variant de 3,6 à 10,4 minutes. La clairance plasmatique allait de 9,8 à 20,3 mL/min/kg (moyenne \pm é.-t. de $14,5 \pm 4,0$ mL/min/kg). Le volume de distribution corrigé en fonction du poids variait de 0,09 à 0,15 L/kg ($0,12 \pm 0,02$ L/kg). Il ne semble pas que ces paramètres soient influencés par la dose ni par la durée de la perfusion.

Pour une dose allant de 7,5 à 60 U/kg, la demi-vie d'élimination, la clairance plasmatique et le volume de distribution ne semblent pas dépendre de la dose administrée, ce qui laisse croire que le captage des macrophages n'a pas atteint la saturation.

La pharmacocinétique de CEREZYME[®] ne semble pas différente de celle de la β -glucocérébroside extraite du placenta (CEREDASE[®], alglucérase injectable).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Flacon de lyophilisat

CEREZYME[®] (imiglucérase pour injection)	Température	Durée maximale d'entreposage recommandée
Flacon de lyophilisat	2 à 8 °C	Ne pas utiliser passé la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
Flacon de lyophilisat	23 à 27 °C	Ne pas dépasser 48 heures.

Solutions reconstituées

Le tableau suivant précise la stabilité des solutions reconstituées et diluées :

Condition du CEREZYME[®]	Température	Durée maximale d'entreposage recommandée
Solution reconstituée (eau pour injection)	2 à 8 °C	Jusqu'à 12 heures
Solution reconstituée (eau pour injection)	28 à 32 °C	Jusqu'à 12 heures
Solution diluée à l'aide de chlorure de sodium à 0,9 %	2 à 8 °C	Jusqu'à 24 heures
Solution diluée à l'aide de chlorure de sodium à 0,9 %	20 à 25 °C	Jusqu'à 24 heures

Remarque : les flacons de CEREZYME[®] sont à usage unique et doivent être utilisés immédiatement après la reconstitution de la solution. CEREZYME[®] reste stable pendant au plus 12 heures après sa reconstitution avec de l'eau stérile pour injection, pour peu qu'il soit conservé à la température ambiante (25 °C) ou entre 2 et 8 °C, bien que sa conservation durant une aussi longue période ne soit pas recommandée. Une fois dilué dans une solution saline, CEREZYME[®] demeure stable jusqu'à 24 heures lorsqu'il est conservé à la température ambiante ou entre 2 et 8 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CEREZYME[®] (imiglucérase pour injection) est offert sous forme de lyophilisat stérile et apyrogène de couleur blanche à blanc cassé pour perfusion intraveineuse.

La composition quantitative du médicament lyophilisé est la suivante :

- un flacon de 200 unités contient de l'imiglucérase (212 unités, ce qui permet le prélèvement d'une dose de 200 unités), du mannitol (170 mg), des citrates de sodium (70 mg) et du polysorbate 80, NF (0,53 mg);
- un flacon de 400 unités contient de l'imiglucérase (424 unités, ce qui permet le prélèvement d'une dose de 400 unités), du mannitol (340 mg), des citrates de sodium (140 mg) et du polysorbate 80, NF (1,06 mg).

Les citrates de sodium se composent de citrate trisodique et de citrate disodique hydrogéné dans une proportion de 26 : 9.

De l'acide citrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être présents pour ajuster le pH à environ 6,3.

Volume du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume approximatif disponible	Concentration nominale par mL
200 U	5,1 mL d'eau stérile pour injection, USP	5,0 mL	40 U/mL
400 U	10,2 mL d'eau stérile pour injection, USP	10,0 mL	40 U/mL

CEREZYME[®] ne contient pas d'agents de conservation.

CEREZYME[®] est offert en flacons de verre de type I munis d'un capuchon de plastique de 20 mm et d'une capsule d'aluminium à charnière. Chaque flacon a une capacité de 20 mL et contient 200 U (étiquette turquoise) ou 400 U (étiquette rouge) d'imiglucérase.

Les flacons, emballés individuellement, sont regroupés sous pellicule moulante en paquets de 100, de 108 ou de 120.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Imiglucérase
Nom chimique : β -glucocérébrosidase humaine modifiée recombinante à glucides modifiés

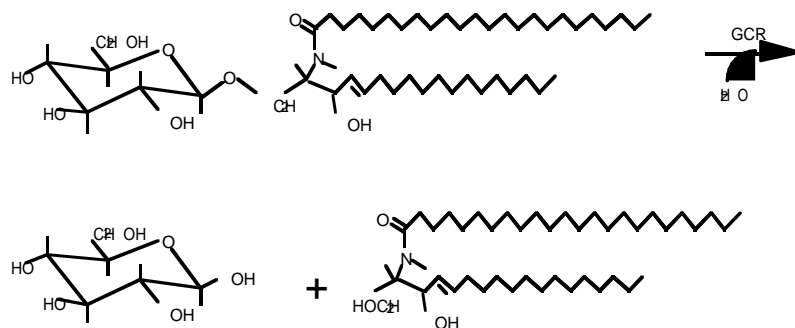
Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{2532}H_{3845}N_{671}O_{711}S_{16}$
Poids moléculaire : $M = 60\ 430$ (déterminé par spectroscopie de masse)

Formule développée :

Ala	Arg	Pro	Cys	5	Pro	Lys	Ser	Phe	10	Tyr	Ser	Ser	Val	15	Val	Cys	Val	Cys	Asn	20
				25					30					35						40
Thr	Tyr	Cys	Asp	45	Ser	Phe	Asp	Pro	Pro	Thr	Phe	Pro	Ala	Leu	Gly	Thr	Phe	Ser	Arg	Tyr
				50											55					60
Glu	Ser	Thr	Arg	65	Ser	Gly	Arg	Arg	Met	Glu	Leu	Ser	Met	Gly	Pro	Ile	Gln	Ala	Asn	His
				70											75					80
Thr	Gly	Thr	Gly	85	Leu	Leu	Leu	Thr	Leu	Gln	Pro	Glu	Gln	Lys	Phe	Gln	Lys	Val	Lys	Gly
				90											95					100
Phe	Gly	Gly	Ala	105	Met	Thr	Asp	Ala	Ala	Ala	Leu	Asn	Ile	Leu	Ala	Leu	Ser	Pro	Pro	Ala
				110											115					120
Gln	Asn	Leu	Leu	125	Leu	Lys	Ser	Tyr	Phe	Ser	Glu	Glu	Gly	Ile	Gly	Tyr	Asn	Ile	Ile	Arg
				130											135					140
Val	Pro	Met	Ala	145	Ser	Cys	Asp	Phe	Ser	Ile	Arg	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Ala	Asp	Thr	Pro	Asp
				150											155					160
Asp	Phe	Gln	Leu	165	His	Asn	Phe	Ser	Leu	Pro	Glu	Glu	Asp	Thr	Lys	Leu	Lys	Ile	Pro	Leu
				170											175					180
Ile	His	Arg	Ala	185	Leu	Gln	Leu	Ala	Gln	Arg	Pro	Val	Ser	Leu	Leu	Ala	Ser	Pro	Trp	Thr
				190											195					200
Ser	Pro	Thr	Trp	205	Leu	Lys	Thr	Asn	Gly	Ala	Val	Asn	Gly	Lys	Gly	Ser	Leu	Lys	Gly	Gln
				210											215					220
Pro	Gly	Asp	Ile	225	Tyr	His	Gln	Thr	Trp	Ala	Arg	Tyr	Phe	Val	Lys	Phe	Leu	Asp	Ala	Tyr
				230											235					240
Ala	Glu	His	Lys	245	Leu	Gln	Phe	Trp	Ala	Val	Thr	Ala	Glu	Asn	Glu	Pro	Ser	Ala	Gly	Leu
				250											255					260
Leu	Ser	Gly	Tyr	265	Pro	Phe	Gln	Cys	Leu	Gly	Phe	Thr	Pro	Glu	His	Gln	Arg	Asp	Phe	Ile
				270											275					280
Ala	Arg	Asp	Leu	285	Gly	Pro	Thr	Leu	Ala	Asn	Ser	Thr	His	His	Asn	Val	Arg	Leu	Leu	Met
				290											295					300
Leu	Asp	Asp	Gln	305	Arg	Leu	Leu	Leu	Pro	His	Trp	Ala	Lys	Val	Val	Leu	Thr	Asp	Pro	Glu
				310											315					320
Ala	Ala	Lys	Tyr	325	Val	His	Gly	Ile	Ala	Val	His	Trp	Tyr	Leu	Asp	Phe	Leu	Ala	Pro	Ala
				330											335					340
Lys	Ala	Thr	Leu	345	Gly	Glu	Thr	His	Arg	Leu	Phe	Pro	Asn	Thr	Met	Leu	Phe	Ala	Ser	Glu
				350											355					360
Ala	Cys	Val	Gly	365	Ser	Lys	Phe	Trp	Glu	Gln	Ser	Val	Arg	Leu	Gly	Ser	Trp	Asp	Arg	Gly
				370											375					380
Met	Gln	Tyr	Ser	385	His	Ser	Ile	Ile	Thr	Asn	Leu	Leu	Tyr	His	Val	Val	Gly	Trp	Thr	Asp
				390											395					400
Trp	Asn	Leu	Ala	405	Leu	Asn	Pro	Glu	Gly	Gly	Pro	Asn	Trp	Val	Arg	Asn	Phe	Val	Asp	Ser
				410											415					420
Pro	Ile	Ile	Val	425	Asp	Ile	Thr	Lys	Asp	Thr	Phe	Tyr	Lys	Gln	Pro	Met	Phe	Tyr	His	Leu
				430											435					440
Gly	His	Phe	Ser	445	Lys	Phe	Ile	Pro	Glu	Gly	Ser	Gln	Arg	Val	Gly	Leu	Val	Ala	Ser	Gln
				450											455					460
Lys	Asn	Asp	Leu	465	Asp	Ala	Val	Ala	Leu	Met	His	Pro	Asp	Gly	Ser	Ala	Val	Val	Val	Val
				470											475					480
Leu	Asn	Arg	Ser	485	Ser	Lys	Asp	Val	Pro	Leu	Thr	Ile	Lys	Asp	Pro	Ala	Val	Gly	Phe	Leu
				490											495					495
Glu	Thr	Ile	Ser		Pro	Gly	Tyr	Ser	Ile	His	Thr	Tyr	Leu	Trp	His	Arg	Gln			

Propriétés physicochimiques :

L'illustration ci-dessous montre la formule développée du glucocérébroside et le site d'action de la glucocérébrosidase. CEREZYME[®] (imiglucérase pour injection), un analogue de l'enzyme β -glucocérébrosidase humaine, est une glycoprotéine enzymatique lysosomiale qui catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside glycolipidique en glucose et en céramide. CEREZYME[®] se distingue de CEREDASE[®] (glucocérébrosidase d'origine placentaire) par un acide aminé; l'histidine se substitue en effet à l'arginine à la position 495. L'imiglucérase compte aussi des chaînes d'oligosaccharides, qui ont été modifiées de façon à se terminer par le mannose. Les récepteurs endocytiques du glucose à la surface des macrophages, qui accumulent les lipides dans la maladie de Gaucher, reconnaissent tout particulièrement ces chaînes.



Solubilité : Soluble dans l'eau

Caractéristiques du produit

CEREZYME[®] est offert sous forme de lyophilisat stérile et apyrogène de couleur blanche à blanc cassé pour perfusion intraveineuse. Le pain lyophilisé est reconstitué à l'aide d'eau stérile pour injection, USP, puis dilué dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, en vue de son administration intraveineuse.

Inactivation virale

L'innocuité virale de CEREZYME[®] est confirmée à la fois par la sélection et la qualification des fournisseurs, l'analyse des matières premières, les études de caractérisation des banques de cellules, la validation de la capacité du processus de purification d'éliminer et d'inactiver les virus, et les essais habituels en cours de fabrication.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Numéro de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
RC91-0110 Essai déterminant	Essai comparatif avec groupes parallèles mené à double insu après répartition aléatoire	60 U/kg de CEREZYME [®] (imiglucérase pour injection) ou de CEREDASE [®] toutes les 2 semaines en perfusion i.v. pendant 6 mois	Patients atteints de la maladie de Gaucher (n = 30)	32,7 ans (12 à 69 ans)	17 H / 13 F
RC92-0501 Essai complémentaire à l'essai (RC91-0110)	Essai comparatif avec groupes parallèles mené à double insu après répartition aléatoire	60 U/kg de CEREZYME [®] toutes les 2 semaines en perfusion i.v. pendant 26 à 29 mois*	Patients atteints de la maladie de Gaucher (n = 30)**	32,7 ans (12 à 69 ans)	17 H / 13 F
RC92-0301	Essai comparatif avec paires appariées mené après répartition aléatoire	15 U/kg de CEREZYME [®] toutes les 2 semaines ou 2,5 U/kg de CEREZYME [®] 3 fois par semaine en perfusion i.v. pendant 1,5 à 2 ans	Patients atteints de la maladie de Gaucher (n = 10)	32,2 ans (18 à 46 ans)	2 H / 8 F

CZ-011-01	Essai ouvert randomisé	40-120 U/kg de CEREZYME [®] pendant une période de 4 semaines. Dose totale de 4 semaines en 2 perfusions (1 perfusion/2 semaines), Q2; ou dose totale de 4 semaines en 1 perfusion, Q4, perfusion intraveineuse, 24 mois	Patients atteints de la maladie de Gaucher (n=95)***	46,8 ans (18 à 82 ans)	48 H / 47 F
------------------	------------------------	---	--	------------------------	-------------

*Les participants à l'essai complémentaire RC92-0501 ont d'abord reçu CEREZYME[®] à la dose de 60 U/kg, dose qui a été réduite, au 9^e mois de la période d'évaluation, en fonction des objectifs atteints sur le plan hématologique, mais pas sur le plan osseux.

**Vingt-neuf (29) patients ont suivi le traitement par CEREZYME[®] dans son intégralité.

***Cent deux patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le traitement mais 95 patients ont reçu un ou plusieurs doses du médicament à l'étude.

Au terme des 6 mois de l'essai déterminant (RC91-0110), les patients ont continué d'être suivis pendant 26 à 29 mois dans le cadre d'un essai complémentaire (RC92-0501). Un essai distinct mettant en parallèle 2 schémas posologiques (RC92-0301) a aussi été mené. Au cours de l'essai déterminant, on a observé certains effets positifs initiaux sur les os, mais les doses ont été réduites dès que les paramètres hématologiques se sont améliorés, conformément à ce qui était prévu dans le protocole de l'essai. Les comptes rendus publiés indiquent que pour avoir des effets sur les os, le traitement peut devoir se poursuivre plus longtemps à doses plus élevées. Les tableaux ci-après décrivent les résultats de ces essais.

Résultats d'étude

Effets cliniques sur les paramètres hématologiques et le poids des organes (pourcentage de variation par rapport aux valeurs initiales) :

Rapport d'essai	Paramètre	Hémoglobine	Plaquettes	Foie	Rate
RC91-0110	Moyenne	20 %	33 %	- 11 %	- 35 %
	Valeur de <i>p</i>	$p < 0,001$	$p = 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	Réponse	$\uparrow \geq 1,0 \text{ g/dL}$	$\uparrow \geq 30 \%$	$\downarrow \geq 10 \%$	$\downarrow \geq 10 \%$
	Taux de réponse	13/15 87 %	9/15 60 %	8/15 53 %	15/15 100 %
RC92-0501	Moyenne	28 %	80 %	- 21 %	- 54,7 %
	Réponse	$\uparrow \geq 1,0 \text{ g/dL}$	$\uparrow \geq 30 \%$	$\downarrow \geq 10 \%$	$\downarrow \geq 10 \%$
	Taux de réponse	12/15 80 %	11/15 73 %	14/15 93 %	14/15 93 %
RC92-0301	Moyenne	12,5 %	97 %	- 19 %	- 42,5 %
	Réponse	$\uparrow \geq 1,0 \text{ g/dL}$	$\uparrow \geq 30 \%$	$\downarrow \geq 10 \%$	$\downarrow \geq 10 \%$
	Taux de réponse	7/10 70 %	5/10 50 %	7/10 70 %	9/10 90 %

Effets sur les os :

On a mesuré les variations à long terme de l'épaisseur de la corticale dans un groupe de 11 patients ayant pris part aux essais déterminant et complémentaire, patients qui ont également subi une évaluation radiographique. L'épaisseur de la corticale correspondait à la différence entre le diamètre du périoste et celui de l'endoste au milieu du corps de l'os.

Mesure	Pourcentage d'amélioration par rapport aux valeurs initiales	N
Épaisseur de la corticale de l'humérus	43 %	3 sur 7 ont été évalués
Épaisseur de la corticale du fémur	60 %	6 sur 10 ont été évalués
Évaluation radiographique	63 %	7 sur 11 ont été évalués

Effets sur la stabilité clinique pour diverses posologies :

La fréquence usuelle des perfusions est d'une toutes les 2 semaines (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*). Un traitement d'entretien toutes les 4 semaines (Q4) à la même dose cumulée que la dose bihebdomadaire (Q2) a été étudiée chez les patients adultes ayant une maladie de Gaucher résiduelle stable de type 1. Au total, 102 patients (37 Q2, 65 Q4) ont été randomisés pour recevoir le traitement et 95 patients (33 Q2, 62 Q4) ont reçu une ou plusieurs doses du traitement à l'étude. Au total, 80 patients ont été inclus dans l'analyse au 12^e mois (27 Q2, 53 Q4) et 83 patients au total ont été inclus dans l'analyse au 24^e mois (26 Q2, 57 Q4). L'âge moyen lors de la randomisation dans le groupe Q2 était de 44,8 ans (19-82) et de 47,8 (18-78) dans le groupe Q4.

Les modifications des valeurs de l'hémoglobine, des plaquettes, du volume du foie et de la rate, des crises osseuses et de la maladie osseuse comprenaient un critère de jugement composite prédéfini. Le principal critère de jugement de l'efficacité était la proportion de patients représentant un succès clinique (taux de réussite). Les patients étaient considérés comme représentant un succès clinique si TOUS les critères suivants étaient satisfaits :

- L'hémoglobinémie du patient ne descendait pas de 1,25 g/dL chez les femmes ou 1,5 g/dL chez les hommes sous la valeur initiale du patient.
- La numération plaquettaire du patient ne descendait pas de 25 % sous la valeur initiale du patient et n'était pas inférieure à 80 000 mm³.
- Le volume du foie et de la rate du patient n'était pas supérieur de 20 % à la valeur initiale du patient.
- Le patient n'était l'objet d'aucune nouvelle découverte pendant l'étude et ne présentait pas de progression de la maladie osseuse, y compris aucune nouvelle incidence de fractures pathologiques, d'infarcissement médullaire, de lésions lytiques ou de nécrose avasculaire.
- Le patient n'a eu aucune crise osseuse pendant l'étude.

Dans le groupe Q2, la dose moyenne de perfusion reçue par les patients était de 66,7 U/kg/4 semaines (valeurs comprises entre 37 et 118) et la durée moyenne de perfusion était

de 182, 3 minutes/4 semaines (valeurs comprises entre 119 et 316). Dans le groupe Q4, la dose moyenne de perfusion reçue par les patients était de 69 U/kg/4 semaines (29-120) et la durée moyenne de perfusion était de 135,9 minutes/4 semaines (60-306). Cinquante-trois pour cent (n=33) des patients du groupe de traitement Q4 ont reçu CEREZYME[®] à dose élevée (>60 U/kg de CEREZYME[®] toutes les 4 semaines) par rapport à 36 % (n=12) des patients du groupe Q2.

Parmi les patients en ITT dont l'issue clinique est connue, un total de 63 % des patients du groupe Q4 répondaient aux critères de succès clinique au 24^e mois/arrêt par rapport à 81 % des patients du groupe Q2. Les taux de réussite au 12^e mois pour le groupe Q4 était de 60 % et de 96 % pour le groupe Q2. Deux patients Q2 (6 %) et 13 patients Q4 (21 %) ont quitté l'étude en raison d'un échec clinique.

Parmi les patients en ITT, 0 patient du groupe Q2 a présenté une augmentation de la taille du foie par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 12 mois de traitement et 1 patient (3 %) a présenté une augmentation par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 24 mois de traitement. Cinq (8 %) des patients Q4 présentaient une augmentation de la taille du foie par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 12 mois de traitement et 2 patients (3 %) présentaient une augmentation de la taille du foie par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 24 mois de traitement. Parmi les patients en ITT, 0 patient du groupe Q2 a présenté une augmentation de la taille de la rate par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 12 mois de traitement et 2 patients (6 %) présentaient une augmentation par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 24 mois de traitement. Sept patients (11 %) du groupe Q4 présentaient une augmentation de la taille de la rate par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 12 mois de traitement et 4 patients (6 %) présentaient une augmentation par rapport à la valeur initiale \geq à 20 % après 24 mois de traitement.

Effets sur les manifestations neurologiques :

L'efficacité de CEREZYME[®] à contrer les manifestations neurologiques de la maladie n'a fait l'objet d'aucune étude comparative. On ne peut donc tirer de conclusions quant aux effets du traitement enzymatique substitutif sur les manifestations neurologiques de la maladie (*voir la section **Populations particulières** sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Effets sur le type 3 de la maladie de Gaucher :

L'analyse des données d'efficacité provenant du registre de l'ICGG et d'une étude japonaise effectuée après la commercialisation du produit témoigne d'un recul des manifestations non neurologiques (anémie, thrombocytopénie, ostéopathie, hépatomégalie et splénomégalie) chez les patients atteints du type 3 de la maladie, comparable à celui qui est observé dans le type 1.

L'étude postcommercialisation japonaise a été menée sans insu auprès de patients atteints du type 2 ou 3 de la maladie de Gaucher. Elle visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de CEREZYME[®] durant une période de 3 ans, afin d'en étayer l'homologation au Japon.

Durant cette étude, l'efficacité et l'innocuité du médicament ont fait l'objet d'analyses distinctes chez les patients atteints du type 3 de la maladie. Les résultats de ces analyses montrent une nette amélioration des paramètres de laboratoire dont l'hémoglobine, la numération plaquettaire et l'activité de l'ECA et de la phosphatase acide en l'espace de 24 à 48 semaines, amélioration qui s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude (144 semaines). Après 24 semaines, le volume et la taille du foie ou de la rate avaient diminué, et sont demeurés ainsi jusqu'à la fin de l'étude (144 semaines). Les symptômes pouvaient s'être atténués de façon générale chez certains patients, sauf que l'efficacité du traitement a été très limitée en ce qui a trait aux manifestations osseuses ou neurologiques. Les médecins ont néanmoins jugé que l'amélioration avait atteint un taux de 50 % dans l'ensemble, si bien que l'efficacité clinique du TES a été confirmée dans tous les cas de maladie de type 3. La marge d'innocuité était acceptable. Seul 1 patient a présenté un trouble unguéal considéré comme potentiellement lié au traitement par CERZYME[®]. Parmi les effets indésirables graves quoique indépendants du traitement qui ont été signalés, mentionnons la pneumonie, les complications associées à la greffe de moelle osseuse, la cholécystite aiguë, la lithiase biliaire, les convulsions, la pneumonie par aspiration, la bronchite, l'obstruction intestinale, l'hernie inguinale, la fièvre, l'urticaire, l'augmentation des sécrétions bronchiques, l'insuffisance respiratoire, la fracture du fémur et l'hypertrophie des amygdales. La majorité de ces effets indésirables tenaient à la gravité même de la maladie de Gaucher sous-jacente.

Aux données japonaises s'ajoutent de multiples analyses comparant les effets hématologiques (hémoglobine, plaquettes) et viscéraux (foie, rate) du TES dans la maladie de Gaucher avec atteinte neurologique chronique (type 3) ou sans atteinte neurologique (type 1). Les données utilisées aux fins de ces analyses provenaient du registre de la maladie de Gaucher et portaient sur 2637 patients au total, dont 130 étaient atteints de la forme neurologique. Parmi ces derniers, 117 ont reçu un TES. Quant aux effets du traitement sur les plaquettes, les données présentées laissent croire que la réponse au TES était à tout le moins comparable dans les 2 populations de patients.

Chez les patients inscrits au registre, l'effet du traitement sur la numération plaquettaire semblait plus évident durant les 2 premières années. La capacité du traitement à augmenter la numération plaquettaire ne paraissait pas tributaire de la présence ou de l'absence de rate.

La thrombocytopénie a connu une amélioration au cours des 6 premiers mois du traitement, passant du stade grave à modéré ou normal, chez la majorité (83 %) des patients présentant une atteinte neurologique et chez le tiers (35 %) des patients qui en étaient exempts.

Les patients des 2 groupes, qui souffraient en majorité d'une anémie modérée à grave au moment d'entreprendre le traitement, ont vu leur hémoglobine revenir à des valeurs normales ou presque en l'espace de 12 à 18 mois de traitement.

Au cours des 6 premiers mois du traitement, 64 % des patients présentant une atteinte neurologique ont constaté une amélioration de leur anémie, laquelle est passée du stade grave à modéré ou normal. Ce taux s'est établi à 69 % chez les patients ne présentant pas de symptômes neurologiques.

Le volume du foie a diminué dans les 2 groupes de patients, comme en témoignent la réduction moyenne et médiane (multiples de la normale [MN]) du volume hépatique après 12 et 24 mois ainsi que le changement de catégorie de l'hépatomégalie commandée par la diminution de sa gravité au cours des 6 premiers mois du traitement.

Au départ, les patients des 2 groupes présentaient une splénomégalie modérée ou grave, qui s'est améliorée au fil du temps. Malgré une diminution notable de la taille de la rate, la majorité des patients présentant une atteinte neurologique devaient toujours composer avec une splénomégalie de catégorie grave (> 15 x MN) après 6 mois de TES, ce qui témoigne d'une affection sous-jacente relativement grave.

Les résultats des patients présentant une atteinte neurologique sont toujours numériquement supérieurs à ceux des autres patients dans les analyses à court terme (6 mois) portant sur les variations, par rapport au départ, de l'ensemble des paramètres évalués. Les analyses effectuées après 12 à 24 mois tendent à confirmer les résultats initiaux en ce qui concerne la réponse au traitement. Les changements par rapport aux valeurs de départ sont pratiquement tous plus importants chez les patients atteints sur le plan neurologique que chez les autres. Des manifestations générales plus sévères au départ jumelées à des doses de TES plus élevées pourraient expliquer ces observations.

En conclusion, les analyses des données du registre indiquent que la réponse au TES est comparable du point de vue des manifestations générales de la maladie de Gaucher, que les patients présentent une atteinte neurologique ou non, comme en font foi les paramètres évalués.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Résumé des données pharmacocinétiques							
Rapport d'essai	Description	Type d'analyse	C _{max}	ASC	t _{1/2} [min]	Vd [L/kg]	Cl [mL/(min.kg)]
HWI 6354-107	Singe, perfusion i.v. 60 U/kg	ELISA*	1955 ng/mL	118 µ.min/mL	7,99	0,135	11,8
		Activité	65,8 mU/mL	3954 mU.min/mL	6	0,157	15,8

RC92-0502	Patients atteints de la maladie de Gaucher	enzymatique**	Non évaluée	Non évaluée	5,9	0,159	18,9
-----------	--	---------------	-------------	-------------	-----	-------	------

* Spécifique de l'imiglucérase

** p-nitrophényl-β-D-glucopyranoside comme substrat. Une unité enzymatique (U) est définie comme la quantité d'enzyme permettant de catalyser l'hydrolyse d'une micromole du substrat synthétique p-nitrophényl-β-D-glucopyranoside par minute à 37 °C.

Pharmacodynamie chez l'animal

Diverses études ont été entreprises dans le but d'évaluer la distribution de l'imiglucérase dans les organes. Chez la souris, environ 50 % de la dose d'imiglucérase administrée peuvent être retrouvés dans les organes 20 minutes (quelque 7 fois la demi-vie) après l'injection, dont 95 % dans le foie. L'imiglucérase se dissémine à 14 % dans les cellules de Kupffer et à 51 % dans les hépatocytes. Au cours d'une étude de 13 semaines menée chez le rat, aucune trace d'imiglucérase n'a été décelée dans les hépatocytes, ce qui donne à penser que l'imiglucérase ne s'accumule pas dans le foie.

TOXICOLOGIE

Rapport d'essai	Caractéristiques de l'essai	Paramètres évalués	Résultats
HWI 6354-102	Rat Dose unique 0, 60, 300, 600 U/kg Voie i.v. 5 M et 5 F par groupe	Paramètres cliniques, consommation alimentaire, poids corporel, hématologie, épreuves biochimiques, poids des organes, autopsie, histologie	↑ statistiquement significative des plaquettes et de l'hémoglobine ↑ du nombre de neutrophiles chez les mâles traités à la dose de 600 U/kg
BDL 12807	Rat 13 semaines 0, 3, 30, 300 U/kg Voie i.v. 5 M et 5 F par groupe	Paramètres cliniques, consommation alimentaire, poids corporel, hématologie, épreuves biochimiques, analyse d'urine, poids des organes, autopsie, histologie	Formation d'anticorps dépendante de la dose chez > 50 % des animaux

CHV 6354-109	Singe 13 semaines 0, 30, 100, 300 U/kg Voie i.v. 3 M et 3 F par groupe	Paramètres cliniques, poids corporel, hématologie, épreuves biochimiques, analyse d'urine, poids des organes, autopsie, histologie	↑ statistiquement significative du poids moyen de la rate, du rapport entre le poids de la rate et celui du corps, ainsi que du rapport entre le poids de la rate et celui du cerveau chez les femelles traitées à la dose de 300 U/kg; formation d'anticorps dépendante de la dose chez > 50 % des animaux
-----------------	--	--	---

Mutagenèse

CEREZYME® (imiglucérase pour injection) a été soumis au test d'Ames. Toutes les concentrations se sont révélées négatives, avec ou sans activation.

RÉFÉRENCES

1. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, Kreps C, Parker C, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 2001;138(4):539-47.
2. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, DiBisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency - macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *New Engl J Med* 1991;324(21):1464-1470.
3. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc. Natl. Acad. Science USA* 1990;87(5):1913-1916.
4. Barton NW, Rosenthal DI, Mankin HJ et al: Skeletal responses to enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: what are the goals and expectations of treatment? *Gaucher Clinical Perspectives* 1996;4(1):2-7.
5. Fallet S, Grace ME, Sibille A, Mendelson DS, Shapiro RS, Hermann G et al. Enzyme augmentation in moderate to life-threatening Gaucher disease. *Pediatr Res* 1992;31(5):496-502.
6. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee M, et al. Enzyme therapy in Type 1 Gaucher Disease: Comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995;122:33-9.

7. Ida H, Rennert OM, Kobayashi M, Eto Y. Effects of enzyme replacement therapy in thirteen Japanese paediatric patients with Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 2001;160(1):21-5.
8. Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher Disease Type 1: Dosage efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood* 1003;82(2):408-16.
9. Pastores GM, Weinreb NJ, et al. Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. *Seminars in Hematology* 2004; 41(4)S5:4-14.
10. Rice EO, Mifflin TE, Sakallah S, Lee RE, Sansieri CA, Barranger JA. Gaucher disease: studies of phenotype, molecular diagnosis and treatment. *Clin Genet* 1996;49(3):111-8.
11. Richards SM, Olson TA, McPherson JM. Antibody response in patients with Gaucher disease after repeated infusion with macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Blood* 1993;82(5):1402-9.
12. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: Skeletal responses to macrophage-targeted Glucocerebrosidase. *Pediatrics* 1995;96(4):629-37.
13. Schiffmann R, Heyes MP, Aerts JM Dambrosia JM, Patterson MC, DeGraba T, et al. Prospective study of neurological responses to treatment with macrophage-targeted glucocerebrosidase in patients with Type 3 Gaucher's disease. *Ann Neurol* 1997; 42:613-21.
14. Tylki-Szymanska A, Czartoryska B. Enzyme replacement therapy in type III Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 1999;22(2):203-4.
15. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur T, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: A European consensus. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2001;24(3):319-27.
16. Weinreb NJ, et al. Gaucher Disease Type 1: Revised Recommendations on Evaluations and Monitoring for Adult Patients. *Seminars in Hematology* 2004; 41(4)S5:15-22.
17. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 2007;22:119-26.

18. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Zevin S, Hadas-Halpern I, Bar-Ziv Y, et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's Disease. *Lancet* 1995;345:1479-80.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

CEREZYME[®] sert à traiter les patients chez qui un diagnostic de maladie de Gaucher de type 1 (sans atteinte neurologique) ou de type 3 (avec atteinte neurologique chronique) a été confirmé, et qui présentent, par conséquent, un ou plusieurs des troubles suivants :

- anémie, après exclusion des autres causes possibles telle une carence en fer;
- thrombocytopénie;
- affection osseuse, après exclusion des autres causes possibles telle une carence en vitamine D;
- hépatomégalie ou splénomégalie.

Les effets de ce médicament :

La maladie de Gaucher est un trouble génétique qui se caractérise par un déficit de l'activité de l'enzyme β -glucocérébrosidase entraînant l'accumulation de glucocérébroside dans les lysosomes des macrophages des tissus du foie, de la rate, de la moelle osseuse et parfois des poumons et des reins. CEREZYME[®] est une forme de β -glucocérébrosidase produite au moyen de la technologie de l'ADN recombinant. Il peut contribuer à enrayer certains des symptômes de la maladie de Gaucher en se substituant à l'enzyme déficiente.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas CEREZYME[®] si vous présentez une hypersensibilité à l'imiglucérase ou à l'un des composants du produit ou du contenant.

L'ingrédient médicamenteux :

L'imiglucérase

Les ingrédients non médicamenteux importants :

Mannitol, polysorbate 80, citrates de sodium
Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicamenteux, consulter la partie 1 de la monographie de produit.

Les formes posologiques sont :

CEREZYME[®] est offert sous forme de lyophilisat stérile pour perfusion intraveineuse.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Cerezyme[®] Imiglucérase pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée par suite de l'approbation de la vente au Canada de CEREZYME[®] et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de CEREZYME[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Chaque flacon de 20 mL de CEREZYME[®] contient 200 U (étiquette turquoise) ou 400 U (étiquette rouge) d'imiglucérase.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

N'utilisez pas CEREZYME[®] si vous présentez ou avez déjà présenté une hypersensibilité grave à l'imiglucérase ou à l'un des composants du produit.

Une réaction anaphylactoïde a été rapportée chez moins de 1 % de la population traitée. La poursuite du traitement par CEREZYME[®] doit se faire avec prudence.

De rares cas d'hypertension pulmonaire ont également été observés durant le traitement par CEREZYME[®]. L'hypertension pulmonaire est une complication connue de la maladie de Gaucher, qui a été observée tant chez des patients qui recevaient CEREZYME[®] que chez ceux qui ne le recevaient pas. Aucun lien de causalité avec CEREZYME[®] n'a été établi. On doit évaluer la présence d'une hypertension pulmonaire chez tout patient présentant des symptômes respiratoires. Mais si vous souffrez d'un quelconque essoufflement, vous devez en parler à votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser CEREZYME[®] si :

- vous avez déjà été traité à l'aide d'une enzyme dérivée du placenta, la β -glucocérébrosidase (CEREDASE[®], alglucérase injectable) et avez développé des anticorps ou présenté des symptômes d'hypersensibilité à cette enzyme;
- vous avez eu une grave réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité après avoir reçu CEREZYME[®];
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir ou encore vous allaitez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude formelle n'a été menée sur les interactions. Si vous prenez d'autres médicaments, veuillez en informer votre médecin, étant donné le risque que ceux-ci entravent le captage de l'imiglucérase.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La posologie doit être individualisée.

Le traitement peut être amorcé à raison de 2,5 U/kg de poids corporel, 3 fois par semaine, jusqu'à concurrence de 60 U/kg, 1 fois toutes les 2 semaines.

Dans les cas où CEREZYME[®] doit être administré dans un centre d'hébergement et de soins de longue durée, on conseille aux professionnels de la santé d'être formés et préparés à l'éventualité d'une réaction de type allergique.

Surdose :

Aucun effet toxique manifeste n'a été signalé par suite de l'administration de doses pouvant atteindre 240 U/kg toutes les 2 semaines.

Dose oubliée :

Si vous manquez une perfusion de CEREZYME[®], communiquez avec votre médecin. Il est important que vous receviez CEREZYME[®] à intervalles réguliers pour éviter l'accumulation de glucocérébroside. La dose mensuelle totale doit demeurer essentiellement la même.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Des effets secondaires liés à l'administration de CEREZYME[®] ont été signalés chez moins de 15 % des patients. Les manifestations suivantes ont chacune été observées chez moins de 2 % de la population totale traitée : nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, éruptions cutanées, fatigue, maux de tête, fièvre, étourdissements, frissons, maux de dos et accélération de la fréquence cardiaque. Comme CEREZYME[®] est administré en perfusion intraveineuse, des réactions sont possibles au point d'injection : inconfort, démangeaisons, sensation de brûlure, enflure ou abcès non infecté. Les symptômes évocateurs d'une réaction allergique comprennent la réaction anaphylactoïde (réaction allergique grave), les démangeaisons, les bouffées de chaleur, l'urticaire, l'accumulation de liquide sous la peau, les malaises thoraciques, l'essoufflement, la toux, la cyanose (coloration bleue de la peau due à un manque d'oxygène) et l'hypotension (*basse pression*). Environ 15 % des patients ont eu des réactions immunitaires (anticorps). Aussi une surveillance périodique par votre médecin est-elle recommandée.

Si vous présentez une telle réaction par suite de l'administration de CEREZYME[®], communiquez immédiatement avec votre médecin.

Un traitement préalable à l'aide d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes et une diminution du débit de perfusion ont permis la poursuite du traitement par CEREZYME[®] chez la majorité des patients.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de CEREZYME[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

CEREZYME[®] doit être gardé au réfrigérateur (de 2 à 8 °C), hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas l'utiliser passé la date

de péremption indiquée sur le flacon.

Comme CERZYME® ne contient aucun agent de conservation, la solution reconstituée doit être diluée sans tarder, et non conservée en vue d'une utilisation ultérieure.

Registre de l'ICGG sur la maladie de Gaucher

Le registre de l'ICGG est en fait une étude prospective longitudinale regroupant plus de 4 936 patients (au 7 mars 2008) atteints de la maladie de Gaucher dans le monde. Il a été mis sur pied dans le but d'aider les médecins appelés à traiter et à prendre en charge des patients atteints de la maladie de Gaucher.

Les centres de traitement ayant inscrit des patients au registre sont tenus de recueillir des données à intervalles réguliers.

L'ICGG publie un rapport annuel disponible au Canada au début de chaque année. Ce rapport expose les données recueillies dans les 7 provinces comptant des cas de maladie de Gaucher. Vous pouvez en obtenir un exemplaire sur demande auprès de Genzyme Canada.

Pour obtenir des renseignements au sujet du registre, composez le 1 800 745-4447. Si vous souhaitez y participer, communiquez avec votre médecin.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir par télécopieur, au numéro sans frais 1 866 678-6789 par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.genzyme.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Genzyme Canada Inc., au 1 877 220-8918.

Genzyme Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 10 décembre 2010