

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS**

^{PR}**Vimizim**[®]

(élosulfase alpha)

Solution pour perfusion intraveineuse
5 mg/5 ml (1 mg/ml)

Traitement enzymatique substitutif
Code ATC : A16AB12

BioMarin International Limited
County Cork, Irlande
www.bmrn.com

Distributeur :
BioMarin Pharmaceutical (Canada) Inc.
Toronto (Ontario)
Canada M5H 3C2
www.bmrn.com

Numéro de contrôle de la présentation : 194707

Date d'approbation : 14 juillet 2016

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	17
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	27

PR **Vimizim**[®]

(élosulfase alpha)

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
Perfusion intraveineuse	Solution concentrée 1 mg/ml Solution stérile 5 mg/5 ml	Ce produit ne contient aucun ingrédient non médicamenteux ayant une pertinence clinique. <i>Pour connaître la liste complète des ingrédients non médicinaux, voir la section intitulée « Présentations, composition et conditionnement ».</i>

DESCRIPTION

Vimizim est une préparation d'élosulfase alpha, enzyme humaine purifiée (N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS) produite par la technique de l'ADN recombinant sur cultures cellulaires ovariennes de hamster chinois. La GALNS humaine est une enzyme hydrolytique lysosomale spécifique, nécessaire au catabolisme des glycosaminoglycanes, qui hydrolyse le sulfate à partir du galactose-6-sulfate ou du N-acétylgalactosamine-6-sulfate sur les bouts non réducteurs du sulfate de kératane (KS) et du chondroïtine 6-sulfate (C6S).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Vimizim (élosulfase alpha) est indiqué pour une enzymothérapie substitutive à long terme chez des patients pour lesquels un diagnostic de mucopolysaccharidose de type IVA (maladie de Morquio de type A ou MPS IVA) a été confirmé.

Le traitement par Vimizim doit être supervisé par un médecin ou professionnel de la santé qualifié ayant l'expérience du traitement des patients atteints d'une mucopolysaccharidose. L'administration de Vimizim doit être effectuée par un professionnel de la santé qualifié en mesure de prendre en charge les urgences médicales. L'administration à domicile par un professionnel de la santé ayant l'expérience de l'identification et de la prise en charge des réactions graves associées aux perfusions ne peut être envisagée que si les patients tolèrent bien leurs perfusions administrées sous la surveillance du médecin prescripteur.

Gériatrie (patients de plus de 65 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de Vimizim chez les patients de plus de 65 ans n'ont pas encore été évaluées.

Pédiatrie (≤ 18 ans) :

Comme pour toutes les maladies génétiques lysosomales, il est important de commencer le traitement le plus tôt possible, avant l'apparition de manifestations irréversibles de la maladie. Vimizim a été étudié chez des patients atteints de MPS IVA âgés de 9 mois et plus. Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité à long terme au-delà de 52 semaines pour les enfants âgés de moins de 5 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières : Pédiatrie et EFFETS INDÉSIRABLES Aperçu des effets indésirables du médicament et des ESSAIS CLINIQUES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**AVERTISSEMENT : RISQUE D'ANAPHYLAXIE ET D'HYPERSENSIBILITÉ**

Des réactions anaphylactiques mettant en danger la vie sont survenues chez certains patients au cours d'une perfusion de Vimizim. L'anaphylaxie se manifestant par toux, érythème, resserrement de la gorge, urticaire, bouffées vasomotrices, cyanose, hypotension, éruption cutanée, dyspnée, malaise thoracique et symptômes gastro-intestinaux (p. ex. : nausées, douleurs abdominales, haut-le cœur et vomissements) accompagnés d'urticaire ont été signalés au cours de perfusions de Vimizim, sans égard à la durée du traitement. Surveiller attentivement les patients durant et après l'administration de Vimizim et être prêts à intervenir en cas d'anaphylaxie. Informer les patients et les aidants des symptômes de l'anaphylaxie et de l'hypersensibilité grave et leur demander d'obtenir immédiatement de l'aide médicale si ces symptômes apparaissent. Chez les patients ayant une maladie respiratoire aiguë, le risque d'une exacerbation aiguë grave est plus élevé en raison des réactions d'hypersensibilité; une surveillance accrue et/ou la remise à plus tard de la perfusion pourraient être nécessaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Système immunitaire et système respiratoire et EFFETS INDÉSIRABLES).

Généralités**Compression de la moelle épinière**

La compression de la moelle épinière ou cervicale (CME/C) est une complication connue et grave de MPS IVA et peut survenir normalement dans l'évolution de la maladie. Dans les essais cliniques, une CME a été observée à la fois chez les patients ayant reçu Vimizim (4,7 %) et ceux ayant reçu un placebo (3,4 %). Les patients atteints de MPS IVA devraient être surveillés pour tout signe de CME/C (douleur au dos et au cou, paralysie, engourdissement ou perte de sensation, incontinence urinaire et fécale) afin qu'ils puissent recevoir les soins cliniques nécessaires.

Conduite automobile et utilisation de machines

Des étourdissements ont été signalés pendant la perfusion de Vimizim. Si des étourdissements surviennent après la perfusion, la capacité du patient à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines peut être affectée.

Immunitaire

Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez des patients traités par Vimizim. Au cours d'essais cliniques, 18 des 235 (7,7 %) patients traités par Vimizim ont présenté des symptômes d'anaphylaxie, entre autres toux, érythème, resserrement de la gorge, urticaire, bouffées vasomotrices, cyanose, hypotension, éruption cutanée, dyspnée, malaise thoracique, symptômes gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales, haut-le cœur et vomissements) accompagnés d'urticaire. L'anaphylaxie est apparue aussi tôt que 30 minutes après le début de la perfusion et aussi tard que 3 heures après la fin de la perfusion.

L'anaphylaxie est survenue aussi tardivement qu'après la 47^e perfusion.

Quarante-quatre des 235 patients (18,7 %) ont eu des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions graves (p. ex. : anaphylaxie) et des réactions bénignes. Des réactions d'hypersensibilité sont survenues aussi tôt que 30 minutes après le début de la perfusion et aussi tardivement que 6 jours après la perfusion. Parmi les réactions d'hypersensibilité les plus fréquentes (survenues chez plus de 2 patients), citons réactions anaphylactiques, urticaire, œdème périphérique, toux, dyspnée et bouffées vasomotrices.

L'aide médicale appropriée pendant et après l'administration de Vimizim doit être accessible sans délai. Les patients devraient être surveillés attentivement pendant une période suffisamment longue après une perfusion de Vimizim. Informer les patients et les aidants des symptômes de l'anaphylaxie et de l'hypersensibilité grave et leur demander d'obtenir immédiatement de l'aide médicale si ces symptômes apparaissent.

Administrer un antihistaminique prophylactique avant la perfusion, avec ou sans antipyrétique. La prise en charge des réactions d'hypersensibilité devrait tenir compte de la gravité de la réaction et comprendre le ralentissement ou l'interruption temporaire de la perfusion et/ou l'administration de doses supplémentaires d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et/ou de corticostéroïdes en cas de réactions bénignes. Cependant, en cas de symptômes d'hypersensibilité graves, interrompre sans délai la perfusion de Vimizim et traiter la réaction.

Peser les risques et les avantages de la reprise du traitement par Vimizim après une réaction d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité graves. Après une réaction grave, il faut faire preuve de prudence en reprenant le traitement et surveiller attentivement le patient. Au cours d'essais cliniques, les perfusions subséquentes de Vimizim ont été administrées à un débit réduit ou avec d'autres d'antihistaminiques prophylactiques; les réactions plus graves ont été traitées par des corticostéroïdes prophylactiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, aperçu des effets indésirables à un médicament et effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques).

Réactions associées à une perfusion

En raison du risque de réactions aux perfusions, les patients doivent recevoir un antihistaminique avec ou sans antipyrétique avant la perfusion.

Au cours de l'essai pivotal, des réactions associées à la perfusion sont survenues chez 52 des 58 patients (89,7 %) traités par Vimizim par rapport à 91,5 % des sujets ayant reçu le placebo. La majorité des réactions associées à la perfusion étaient bénignes ou modérées (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, aperçu des effets indésirables à un médicament). Malgré le traitement de routine par des antihistaminiques avant la perfusion, des événements indésirables graves sont survenus durant la perfusion, entre autres réaction anaphylactique, hypersensibilité, état de mal asthmatique et vomissements. Parmi les événements indésirables graves survenus durant la perfusion, mentionnons réaction anaphylactique, éruption cutanée, frissons, hypersensibilité et état de mal asthmatique. Les réactions associées à la perfusion les plus fréquentes étaient maux de tête, nausées, vomissements, fièvre, frissons et douleur abdominale. Parmi les autres réactions associées à la perfusion qui ont été signalées, mentionnons urticaire, dyspnée, hypotension, cyanose, bronchospasme et syncope.

Des réactions associées à la perfusion peuvent survenir en tout temps pendant le traitement par Vimizim. La prise en charge devrait tenir compte de la gravité de la réaction et comprendre le ralentissement ou l'interruption temporaire de la perfusion et/ou l'administration de doses supplémentaires d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et/ou de corticostéroïdes. En cas de réactions graves, cesser immédiatement la perfusion de Vimizim et amorcer un traitement approprié. Peser les risques et les avantages de la reprise du traitement par Vimizim après une réaction grave. Après une réaction grave, faire preuve de prudence en reprenant le traitement et surveiller attentivement le patient. Au cours d'essais cliniques, les perfusions subséquentes de Vimizim ont été administrées à un débit réduit, avec d'autres d'antihistaminiques prophylactiques; les réactions plus graves ont été traitées par des corticostéroïdes prophylactiques (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, aperçu des effets indésirables à un médicament et effets indésirables à un médicament déterminés au cours d'essais cliniques, anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité).

Respiratoire

Risque de complications respiratoires aiguës

Les patients ayant une maladie fébrile ou respiratoire aiguë au moment de la perfusion de Vimizim peuvent présenter un risque accru de complications mettant en danger la vie en raison des réactions d'hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie. L'état du patient devrait être évalué avant chaque administration de Vimizim. Envisager l'arrêt temporaire du traitement par Vimizim chez les patients présentant une maladie fébrile ou respiratoire aiguë.

L'apnée du sommeil est fréquente chez les patients atteints de MPS IVA. La perméabilité des voies aériennes devrait être évaluée avant d'administrer un traitement par Vimizim. Les patients utilisant de l'oxygène d'appoint ou un appareil de ventilation spontanée en pression positive continue (VPPC) doivent avoir ces traitements à portée de main durant les perfusions en cas de réactions aiguës ou de somnolence extrême causées par l'utilisation d'un antihistaminique.

Immunogénicité

Tous les patients traités par Vimizim, à raison d'une dose de 2 mg/kg une fois par semaine pendant l'essai comparatif à contrôle placebo ont développé des anticorps contre le médicament et le test de détection d'anticorps neutralisants a été positif au moins une fois au cours de l'essai (voir EFFETS INDÉSIRABLES, effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques : Immunogénicité).

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude n'a été effectuée sur Vimizim chez les femmes enceintes. Les effets de Vimizim sur le fœtus quand administré chez la femme enceinte ou les effets sur les capacités reproductrices ne sont pas connus.

Au cours d'études de la reproduction chez l'animal, l'élosulfase alpha a traversé la barrière placentaire. Aucun effet sur le développement embryofœtal n'a été observé chez des rates pour lesquelles l'administration quotidienne d'élosulfase alpha a été jusqu'à 33 fois supérieure à la valeur de l'aire sous la courbe (ASC) à l'état d'équilibre chez l'humain, à la dose hebdomadaire recommandée avant l'accouplement et durant l'organogénèse. Aucun effet sur le développement embryofœtal n'a été observé chez des lapines auxquelles l'administration quotidienne de l'élosulfase alpha a été jusqu'à 8 fois supérieure à la valeur de l'ASC à l'état d'équilibre chez l'être humain, à la dose hebdomadaire recommandée durant l'organogénèse. Une toxicité chez la mère a été observée chez des lapines auxquelles on a administré une dose quotidienne de 1 mg/kg et même plus (soit 0,1 fois la valeur de l'ASC à l'état d'équilibre chez l'être humain, à la dose hebdomadaire recommandée).

Une augmentation du nombre des naissances d'un mort-né, reliée à la dose de Vimizim, a été observée lorsqu'on a administré quotidiennement de l'élosulfase alpha chez des rates durant l'organogénèse jusqu'à la lactation, à des doses 5 fois supérieures à la valeur de l'ASC à l'état d'équilibre chez l'être humain, à la dose hebdomadaire recommandée pour l'être humain. Une augmentation de la mortalité des petits a été observée lorsque l'élosulfase alpha a été administré aux doses causant la toxicité chez la mère.

Vimizim ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les éventuels bienfaits justifient la prise d'un éventuel risque pour le fœtus et la mère. Les patientes traitées par Vimizim, qui sont en âge de procréer et susceptibles de devenir enceintes, devraient utiliser deux moyens de contraception efficaces.

Il existe un registre des cas de maladie de Morquio permettant la collecte de données sur les femmes enceintes atteintes de MPS IVA et traitées par Vimizim. Pour obtenir de l'information ou inscrire des patientes, écrire à MARS@bmrn.com ou téléphoner au 1-800-983-4587.

Femmes qui allaitent

On ignore si Vimizim est excrété dans le lait humain. L'élosulfase alpha est présent dans le lait des rates traitées (voir Diminution de la fertilité et toxicité pour la reproduction). Les bienfaits de

l'allaitement pour le développement et la santé, la nécessité d'un traitement par Vimizim pour la mère et tous les éventuels effets défavorables du médicament ou de la MPS IVA sur l'enfant allaité doivent être évalués.

Il existe un registre des cas de maladie de Morquio permettant la collecte de données sur les femmes enceintes atteintes de MPS IVA et traitées par Vimizim. Pour obtenir de l'information ou inscrire des patientes, écrire à MARS@bmrn.com ou téléphoner au 1-800-983-4587.

Pédiatrie (≤ 18 ans)

Des patients pédiatriques atteints de MPS IVA âgés de 9 mois à 18 ans ont été traités avec Vimizim lors d'essais cliniques.

L'utilisation de Vimizim chez les patients âgés de 5 ans et plus est supportée par une étude menée auprès de 176 patients pédiatriques et d'âge adulte. La plupart des patients faisaient partie du groupe pédiatrique (5 à 11 ans : 53%; 12 à 18 ans : 27%). Les événements indésirables graves ont été plus fréquents chez les enfants de moins de 12 ans (voir EFFETS INDÉSIRABLES: Aperçu des effets indésirables à un médicament).

L'innocuité et l'efficacité de Vimizim pour les patients âgés de moins de 5 ans est supportée par les données d'un essai clinique ouvert en cours chez 15 patients pédiatriques. Les résultats d'innocuité et de pharmacodynamique de ces patients concordent avec ceux obtenus dans une étude contrôlée par placebo à double insu menée chez patients pédiatriques de 5 à 18 ans. Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité à long terme au-delà de 52 semaines pour les enfants âgés de moins de 5 ans (consulter la section EFFETS INDÉSIRABLES).

Gériatrie (patients de plus de 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Vimizim chez les patients de plus de 65 ans n'ont pas été évaluées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables à un médicament

Au total, 235 patients de 9 mois à 57 ans, atteints de MPS IVA, ont été exposés à Vimizim durant six essais cliniques (un essai comparatif à contrôle placebo et 5 essais ouverts). La durée moyenne de l'exposition à la dose recommandée de Vimizim (2 mg/kg/semaine) a été de 30 semaines (exposition de 1 à 100 semaines). Quatre-vingts pour cent des patients ayant participé aux essais cliniques ont eu des effets indésirables qui ont été considérés comme reliés au traitement. La plupart étaient des réactions associées à la perfusion, définies comme des réactions survenant après le début de la perfusion et persistant jusqu'à la fin de la journée suivant la perfusion (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et effets indésirables au cours des essais cliniques). Les réactions associées à la perfusion ont été généralement légères ou modérées (99 %), et la fréquence d'événements a été plus élevée durant les 12 premières semaines de traitement et a eu tendance à diminuer avec le temps. Des réactions graves associées à la perfusion ont été observées chez 8,5 % des patients ayant participé aux essais cliniques, parmi lesquelles on compte l'anaphylaxie, l'hypersensibilité et des vomissements.

Au cours des essais cliniques, des réactions associées à la perfusion ont mené à l'interruption ou à l'arrêt de la perfusion chez 49 % des patients tandis que 54 (23 %) des 235 patients ont nécessité une intervention médicale, entre autres la prise d'antihistaminiques (16 %) et /ou de corticostéroïdes (13 %) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Deux cent trois (203) des 235 patients (86,4 %) ont eu plus d'une réaction associée à la perfusion. Chez les patients ayant reçu la dose recommandée de Vimizim, des événements indésirables graves ont été signalés chez 4 (25 %) des 16 sujets de moins de 5 ans, 27 (23 %) des 117 sujet de 5 à 11 ans, 5 (10 %) des 50 sujets de 12 à 18 ans et 3 (7,7 %) des 39 sujets de 19 ans et plus.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Vimizim a fait l'objet d'un essai comparatif à contrôle placebo, à double insu et à répartition aléatoire, de 24 semaines, chez 176 patients atteints de MPS IVA, de 5 à 57 ans (âge moyen = 14,5 ans), 1 homme pour 1 femme. De ces 176 patients, 65 % étaient des Blancs, 23 des Asiatiques, 3 % des Noirs et 10 % étaient d'une autre race. Les patients ont été répartis aléatoirement en trois groupes : Vimizim 2 mg/kg une fois par semaine (n = 58), Vimizim 2 mg/kg une fois aux deux semaines (n = 59) ou placebo (n = 59).

Des événements indésirables graves sont survenus plus souvent chez les patients ayant reçu Vimizim chaque semaine (15,5 %) que ceux recevant Vimizim aux deux semaines (6,8 %) ou ceux ayant reçu un placebo (3,4 %). Parmi les événements indésirables graves survenus chez les patients traités par Vimizim, citons réaction anaphylactique, hypersensibilité, vomissements, pneumonie, douleur au point de perfusion, infection des voies respiratoires inférieures, otite moyenne, infection virale des voies respiratoires supérieures, urticaire et dengue.

Quatre-vingt-dix (90 %) des patients ayant participé à l'essai pivotal et reçu Vimizim ont eu des réactions associées à la perfusion. Les symptômes les plus fréquents des réactions associées à la perfusion (survenant chez ≥ 10 % des patients traités par Vimizim et 5 % et plus par rapport à ceux ayant reçu un placebo) ont été maux de tête, nausées, vomissements, pyrexie, frissons et douleur abdominale.

Des réactions associées à la perfusion ayant nécessité des soins médicaux et l'interruption ou l'arrêt de la perfusion sont survenues chez 22 % des sujets ayant reçu 2 mg/kg par semaine de Vimizim. Parmi les réactions associées à la perfusion ayant nécessité des soins médicaux, citons vomissements, réaction allergique, nausées, tremblements, douleur abdominale, fièvre, maux de tête, urticaire, hypotension, bronchospasme et anaphylaxie. Les effets indésirables graves observés chez des patients traités par Vimizim étaient réaction anaphylactique, éruption cutanée, frissons et hypersensibilité.

Le tableau 1 présente tous les événements indésirables dont la fréquence a été de 5 % ou plus chez les patients traités par Vimizim par rapport à ceux ayant reçu placebo, peu importe le lien de cause à effet dans l'essai comparatif à contrôle placebo.

Tableau 1 : Événements indésirables survenus à une fréquence de 5 % ou plus chez les patients traités par Vimizim par rapport à ceux ayant reçu un placebo dans l'essai comparatif à contrôle placebo*

MedDRA Catégorie d'organe/terme préféré	Placebo N = 59 (%)	Vimizim 2 mg/kg/ aux deux semaines N = 59 (%)	Vimizim 2 mg/kg/semaine N = 58 (%)
Troubles cardiaques			
Insuffisance de la valvule tricuspide	3 (5 %)	7 (12 %)	4 (7 %)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			
Douleur aux oreilles	5 (8 %)	8 (14 %)	3 (5 %)
Troubles oculaires			
Opacité cornéenne	1 (2 %)	0	5 (9 %)
Troubles gastro-intestinaux			
Douleur abdominale**	5 (8,5 %)	8 (13,6 %)	14 (24,1 %)
Douleur abdominale haute**	5 (8,5 %)	4 (6,8 %)	9 (15,5 %)
Diarrhée**	7 (11,9 %)	12 (20,3 %)	12 (20,7 %)
Nausées**	12 (20,3 %)	14 (23,7 %)	18 (31,0 %)
Vomissements**	21 (35,6 %)	21 (35,6 %)	26 (44,8 %)
Troubles généraux et affections au point d'administration			
Malaise thoracique	0	1 (2 %)	3 (5 %)
Frissons**	1 (1,7 %)	6 (10,2 %)	6 (10,3 %)
Douleur au point de perfusion	0	4 (7 %)	4 (7 %)
Douleur thoracique (non cardiaque)	0	3 (5 %)	1 (2 %)
Pyrexie **	17 (28,8 %)	22 (37,3 %)	25 (43,1 %)
Troubles immunitaires			
Hypersensibilité**	1 (1,7 %)	4 (6,8 %)	3 (5,2 %)
Infections et infestations			
Otite	1 (2 %)	2 (3 %)	5 (9 %)
Gastroentérite	4 (7 %)	8 (14 %)	7 (12 %)
Rhinopharyngite	9 (15 %)	12 (20 %)	10 (17 %)
Otite moyenne	4 (7 %)	5 (8 %)	9 (16 %)
Infection virale	1 (2 %)	6 (10 %)	3 (5 %)
Blessure, empoisonnement et complications liées à une intervention			
Chute	1 (2 %)	4 (7 %)	0

MedDRA Catégorie d'organe/terme préféré	Placebo N = 59 (%)	Vimizim 2 mg/kg/ aux deux semaines N = 59 (%)	Vimizim 2 mg/kg/semaine N = 58 (%)
Blessure à la tête	0	3 (5 %)	2 (3 %)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Douleur au dos	6 (10 %)	10 (17 %)	7 (12 %)
Myalgie**	0	1 (1,7 %)	3 (5,2 %)
Douleur au cou	0	3 (5 %)	5 (9 %)
Douleur aux extrémités	9 (15 %)	14 (24 %)	9 (16 %)
Troubles du système nerveux			
Étourdissements **	3 (5,1 %)	4 (6,8 %)	7 (12,1 %)
Maux de tête**	21 (35,6 %)	24 (40,7 %)	24 (41,4 %)
Paresthésie	0	0	3 (5 %)
Somnolence	0	0	3 (5 %)
Troubles psychiatriques			
Agitation	0	2 (3 %)	3 (5 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Asthme	0	3 (5 %)	1 (2 %)
Dyspnée**	3 (5,1 %)	6 (10,2 %)	7 (12,1 %)
Douleur oropharyngée**	7 (11,9 %)	9 (15,3 %)	12 (20,7 %)
Irritation de la gorge	0	0	3 (5 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Pétéchies	0	3 (5 %)	0
Urticaire	0	4 (7 %)	4 (7 %)
Troubles vasculaires			
Bouffées vasomotrices	0	1 (2 %)	5 (9 %)
Bouffées de chaleur	1 (2 %)	4 (7 %)	3 (5 %)

* Sont compris les événements n'ayant pas été considérés comme reliés au traitement par le chercheur.

** Événements considérés comme reliés au médicament

Événements indésirables moins fréquents (< 5 %)

Troubles sanguins et lymphatiques : éosinophilie, thrombocytopénie

Troubles cardiaques : valvulopathie aortique, insuffisance des valvules aortiques, bradycardie, malaise cardiaque, maladie des valvules cardiaques, maladie de la valvule mitrale, palpitations, insuffisance de la valvule pulmonaire, dysfonction du ventricule, tachycardie ventriculaire

Maladies congénitales, familiales et génétiques : dysmorphie, hydrocèle, hypoplasie dentaire

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : bouchon de cérumen, trouble de l'oreille, otite externe, déficit auditif, mal des transports, trouble tympanique, vertiges

Troubles oculaires : conjonctivite, douleur oculaire, œdème des paupières, prurit des paupières, myopie, hyperémie oculaire, vision trouble, baisse de l'acuité visuelle

Troubles gastro-intestinaux : malaises abdominaux, selles anormales, stomatite aphteuse, constipation, diarrhée hémorragique, sécheresse de la bouche, dysphagie, entérite, éructations, défécations fréquentes, gastrite, bruits gastro-intestinaux anormaux, reflux gastro-œsophagien, douleurs aux gencives, hernie inguinale, odynophagie, ulcères de langue, maux de dents

Troubles généraux et affections au point d'administration : vésicules au point d'administration, asthénie, hémorragie au point de pose du cathéter, kyste, occlusion du dispositif épanchement, sensation de froid, sensation de chaleur, sensation d'un changement de température corporelle, trouble de la marche, hypothermie, érythème au point de perfusion, extravasation de liquide au point de perfusion, prurit au point de perfusion, œdème au point de perfusion, tache au point d'injection, difficulté de mouvement au point d'injection, douleur au point d'injection, papule au point d'injection, prurit au point d'injection, irruption cutanée au point d'injection, œdème au point d'injection, irritabilité, malaises, nodule, réaction non spécifique, œdème périphérique, douleur au point de ponction, sensation de corps étranger, paresthésie au point de ponction veineuse

Troubles immunitaires : réaction anaphylactique, allergie saisonnière

Infections et infestations : sinusite aiguë, tonsillite aiguë, bronchite, dengue, infection oculaire, infection fongique, gastro-entérite virale, orgelet, grippe, infestation par les poux, infection des voies respiratoires inférieures, malaria, syndrome mononucléosique, candidose buccale, herpès buccal, otite externe, otite moyenne aiguë, pneumonie, sinusite, tonsillite, infection des voies respiratoires supérieures, varicelle, irruption virale, infection virale des voies respiratoires supérieures, mycose vulvovaginale

Blessure, empoisonnement et complications interventionnelles : morsure d'arthropode, piqûre d'arthropode, contusion, excoriation, réaction reliée à la perfusion, luxation, lésion articulaire, lacération, blessure à un membre, surdosage, douleur liée à l'intervention, lésion causée par des microtraumatismes répétés, lésion veineuse, blessure

Recherches : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux de cholestérol dans le sang, hausse du glucose sanguin, baisse du potassium dans le sang, baisse de la tension artérielle, hausse de la tension diastolique, hausse de la tension artérielle, hausse de la tension systolique, hausse de l'urée sérique, présence de sang dans l'urine, baisse de la température corporelle, hausse de la température corporelle, souffle cardiaque, absence d'activité électrique sur une partie de l'ECG, allongement de l'intervalle QT sur l'ECG, électrocardiogramme normal, hausse du taux des gamma glutamyl transférases, baisse de l'hématocrite, baisse de l'hémoglobine, hausse de la fréquence cardiaque, nitrites dans l'urine, diminution de la saturation en oxygène, baisse du nombre des plaquettes, hausse des concentrations de transaminases

Troubles métaboliques et alimentaires : hypoglycémie, acidocétose

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : lésion osseuse, chondropathie, syndrome de l'hypermobilité, rétrécissement de l'espace intervertébral, blocage articulaire, raideur articulaire, cyphose, baisse de la mobilité, spasmes musculaires, secousses musculaires, douleurs musculosquelettiques thoraciques, douleurs musculosquelettiques, raideurs musculosquelettiques, torticolis

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes) : naevus mélanocytaire

Troubles du système nerveux : aréflexie, trouble de l'équilibre, hypoesthésie, hyporéflexie, léthargie, migraine, présyncope, sciatique, syncope, tremblements, trouble du nerf vague

Troubles psychiatriques : agressivité, anxiété, trouble anxieux, trouble du sommeil relié à la respiration, crise de panique, agitation, personnalité évitante, pleurs faciles

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, hématurie, cétonurie, pollakiurie, polyurie, protéinurie, incontinence urinaire

Troubles reproductifs et mammaires : dysménorrhée, menstruations irrégulières, prurit génital, douleur testiculaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux allergique, asphyxie, bronchite chronique, bronchospasme, toux sèche, dysphonie, épistaxis, hyperventilation, congestion nasale, trouble nasal, obstruction des voies respiratoires, érythème pharyngé, toux productive, insuffisance respiratoire, rhinorrhée, stridor, tachypnée, resserrement de la gorge, inflammation des voies respiratoires supérieures, respiration sifflante

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, dermite, dermite allergique, dermite de contact, peau sèche, affection des ongles, sueurs nocturnes, papule, prurit, éruption cutanée, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, dépigmentation cutanée, irritation cutanée, lésion cutanée, trouble des glandes sudoripares

Interventions chirurgicales et médicales : extraction d'un bouchon de cérumen, pose d'un drain auriculaire, exérèse d'un hémangiome, retrait d'un dispositif médical, exérèse d'un naevus, retrait de points de suture

Troubles vasculaires : anévrisme de l'aorte, hyperémie, hypotension, pâleur, froideur des extrémités, trouble veineux

Au cours des essais cliniques ouverts chez des patients de plus de 5 ans, les événements indésirables graves observés étaient entre autres éruption cutanée, réaction allergique, vomissements, hypotension, tétraplégie, compression de la moelle épinière, réaction anaphylactique, état de mal asthmatique, asthme et arrêt cardiorespiratoire. Un patient a eu une réaction d'hypersensibilité de type 1 l'ayant obligé à interrompre l'étude.

Dans un essai clinique ouvert en cours chez 15 enfants de moins de 5 ans (écart de 9 mois à 4,9 ans) traités par Vimizim, à raison de 2 mg/kg une fois par semaine, les effets indésirables les plus souvent signalés au cours des 52 premières semaines de traitement étaient la fièvre (100%), les vomissements (80%) et la toux (73%). Chez les enfants âgés de moins de 5 ans, les événements indésirables les plus sérieux et graves étaient une hypertrophie des amygdales nécessitant l'ablation des amygdales, une compression de la moelle épinière cervicale, une hypersensibilité, une sepsie et infection de la peau staphylococcique, un œdème de la moelle épinière et une instabilité articulaire. D'autres effets indésirables signalés chez au moins deux patients comprenaient la diarrhée, des douleurs abdominales, des douleurs à la bouche ou la gorge, un mal de tête et des nausées.

Immunogénicité

Tous les patients traités par Vimizim, à raison de 2 mg/kg par semaine, ayant participé à l'essai clinique comparatif à contrôle placebo ont présenté des anticorps contre le médicament au bout de la semaine 4, et leur présence a persisté ou s'est accrue durant le traitement par Vimizim. Comme tous les patients ont développé des anticorps contre le médicament, l'existence d'un lien entre le taux d'anticorps et la réduction des effets du traitement ou l'apparition de l'anaphylaxie ou d'autres réactions d'hypersensibilité n'a pas pu être déterminée (consulter la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire). Des anticorps IgE contre l'élosulfase alpha ont été détectés chez $\leq 10\%$ des patients traités, et ils n'étaient pas toujours reliés à des réactions d'hypersensibilité.

Tous les patients traités par Vimizim, à raison de 2 mg/kg par semaine, durant l'essai comparatif à contrôle placebo présentaient des anticorps neutralisants inhibant l'action du médicament en se liant au récepteur du mannose-6-phosphate indépendant des cations au moins une fois au cours de l'essai. La liaison à ce récepteur est nécessaire pour permettre l'entrée de Vimizim dans les cellules, là où il agit. Les taux d'anticorps neutralisants chez les patients n'ont pas été établis. Par conséquent, l'existence d'un éventuel lien entre le taux d'anticorps neutralisants et l'effet du traitement n'a pas pu être étudiée.

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 n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**Considérations posologiques**

Le traitement par Vimizim doit être supervisé par un médecin ou professionnel de la santé qualifié ayant l'expérience du traitement des patients atteints d'une mucopolysaccharidose. L'administration de Vimizim doit être effectuée par un professionnel de la santé qualifié en mesure de prendre en charge les urgences médicales. L'administration à domicile par un professionnel de la santé ayant l'expérience dans l'identification et de la prise en charge des réactions graves associées aux perfusions ne peut être envisagée que si les patients tolèrent bien les perfusions administrées sous la surveillance du médecin prescripteur.

En raison du risque de réactions associée aux perfusions, il faut administrer un antihistaminique avec ou sans antipyrétique de 30 à 60 minutes avant de commencer la perfusion. Il est également possible de réduire le débit de perfusion et/ou de suspendre temporairement la perfusion selon l'évaluation clinique du médecin.

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée est de 2 mg/kg de poids corporel de Vimizim administré une fois par semaine. Le volume total de la perfusion devrait être administré en 4 heures environ.

Chaque flacon de Vimizim contient 5 mg d'élosulfase alpha dans 5 ml de solution (1 mg/ml) et ne contient aucun agent de conservation. Destiné à un usage unique : jeter le flacon et toute quantité de Vimizim inutilisée. Vimizim est une solution concentrée à perfuser devant être diluée avant administration dans une solution à perfuser de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, de façon à obtenir un volume total de 100 ml ou 250 ml selon le poids du patient. Utiliser des techniques aseptiques.

Patients pesant moins de 25 kg :

Diluer dans 100 ml de sérum physiologique. Le débit de perfusion initial doit être de 3 ml par heure. Le débit de perfusion peut être augmenté, en fonction de la tolérance du patient, toutes les 15 minutes comme suit : augmenter d'abord le débit à 6 ml par heure, puis augmenter toutes les 15 minutes par palier de 6 ml par heure jusqu'à ce que le débit maximal de 36 ml par heure soit atteint. Le débit de perfusion peut être réduit ou la perfusion peut être interrompue temporairement en cas de réaction associée à la perfusion ou d'hypersensibilité. Dans l'essai clinique, 36 des 104 patients (35 %) pesant moins de 25 kg ont eu des réactions associées à la perfusion ayant nécessité l'interruption de la perfusion, l'abandon de la perfusion ou une réduction du débit de perfusion.

Patients pesant 25 kg ou plus :

Diluer dans 250 ml de sérum physiologique. Le débit de perfusion initial doit être de 6 ml par heure. Le débit de perfusion peut être augmenté, en fonction de la tolérance du patient, toutes les 15 minutes comme suit : augmenter d'abord le débit à 12 ml par heure, puis augmenter toutes les 15 minutes par palier de 12 ml par heure jusqu'à ce que le débit maximal de 72 ml par heure soit atteint. Le débit de perfusion peut être réduit ou la perfusion peut être interrompue temporairement en cas de réaction associée à la perfusion ou d'hypersensibilité. Dans l'essai clinique, 25 des 72 patients (35 %) pesant 25 kg ou plus ont eu des réactions associées à la perfusion ayant nécessité l'interruption de la perfusion, l'abandon de la perfusion ou une réduction du débit de perfusion.

Tableau 2 : Volumes et débits de perfusion recommandés*

Poids du patient (kg)	Volume de perfusion total (ml)	Étape 1 Débit de perfusion initial 0 - 15 minutes (ml/h)	Étape 2 15 - 30 minutes (ml/h)	Étape 3 30 - 45 minutes (ml/h)	Étape 4 45 - 60 minutes (ml/h)	Étape 5 60 - 75 minutes (ml/h)	Étape 6 75 - 90 minutes (ml/h)	Étape 7 > 90 minutes (ml/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* Le débit de perfusion peut être augmenté en fonction de la tolérance du patient. En cas de réactions associées à la perfusion ou de réactions d'hypersensibilité, le débit de perfusion peut être réduit, la perfusion peut être interrompue temporairement ou la perfusion peut être abandonnée.

Administration

Mode d'emploi

Préparer et utiliser Vimizim conformément aux directives suivantes. Utiliser des techniques aseptiques. Vimizim doit être dilué avant d'être administré. La solution diluée de Vimizim doit être administrée aux patients avec un équipement de perfusion comprenant un filtre intégré de 0,2 µm. Ne pas laisser le flacon à température ambiante pendant plus de 72 heures avant la dilution.

- a. Déterminer le nombre de flacons à diluer en fonction du poids individuel du patient et de la dose recommandée de 2 mg/kg, à l'aide du calcul suivant:
 - Poids du patient (kg) multiplié par 2 mg par kg = Dose du patient (mg)
 - Dose du patient (mg) divisée par (solution concentrée de Vimizim 1 mg/ml) = Nombre total de ml de Vimizim
 - Quantité totale (ml) de Vimizim divisée par 5 ml par flacon = Nombre total de flacons
- b. Arrondir au nombre supérieur de flacons. Retirer le nombre approprié de flacons du réfrigérateur. Ne pas chauffer les flacons ni les placer dans un four à micro-ondes.
- c. Obtenir un sac de perfusion contenant une injection de chlorure de sodium à 0,9 %, USP adapté aux administrations par voie intraveineuse. Le volume total de la perfusion est déterminé par le poids corporel du patient.
 - Les patients pesant moins de 25 kg doivent recevoir un volume total de 100 ml.
 - Les patients pesant 25 kg ou plus doivent recevoir un volume total de 250 ml.
- d. Avant de retirer la solution de Vimizim des flacons, inspecter visuellement chaque flacon pour vérifier si elle contient des particules ou si le liquide est décoloré. Étant donné qu'il s'agit d'une solution protéique, une légère floculation (fibres fines et translucides) peut se produire. La solution de Vimizim doit être transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle. La solution ne doit pas être utilisée si elle est décolorée ou si elle contient des particules.
- e. Retirer et jeter un volume de perfusion de chlorure de sodium à 0,9 %, USP du sac de perfusion équivalent au volume de solution concentrée de Vimizim à ajouter.
- f. Retirer lentement le volume calculé de Vimizim dans le nombre approprié de flacons, en faisant attention d'éviter toute agitation excessive.
- g. Ajouter doucement le Vimizim au sac de perfusion en faisant attention d'éviter toute agitation.

- h. Tourner délicatement le sac de perfusion afin de bien mélanger Vimizim. Ne pas secouer la solution.
- i. Jeter le flacon de Vimizim.
- j. La solution diluée de Vimizim doit être administrée aux patients avec un équipement de perfusion comprenant un filtre intégré de 0,2 µm.

SURDOSAGE

Des essais cliniques ont évalué des doses d'élosulfase alpha allant jusqu'à 4 mg/kg par semaine, et la plus forte dose n'a provoqué aucun signe ou symptôme particulier.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les mucopolysaccharidoses forment un ensemble de troubles de stockage lysosomal causés par un déficit en enzymes lysosomales spécifiques nécessaires au catabolisme des glycosaminoglycanes (GAG). La MPS IVA est caractérisée par l'absence ou par une réduction marquée de l'enzyme *N*-acétylgalactosamine-6-sulfatase. Le déficit en sulfatase cause une accumulation des substrats de GAG, du sulfate de kératane (KS) dans l'urine et du 6 sulfate de chondroïtine (C6S), dans le compartiment lysosomal de cellules dans l'ensemble de l'organisme. L'accumulation conduit à des dysfonctionnements généralisés des cellules, des tissus et des organes. L'élosulfase alpha fournit une enzyme exogène appelée *N*-acétylgalactosamine-6-sulfatase qui est absorbée par les lysosomes et qui augmente le catabolisme des GAG, du KS et du C6S. L'absorption de l'élosulfase par les lysosomes est médiée par la liaison de chaînes d'oligosaccharides de l'élosulfase alpha à terminaison mannose-6-phosphate à des récepteurs du mannose-6-phosphate.

En l'absence d'un modèle animal de la maladie qui permettrait de récapituler le phénotype de la maladie chez l'être humain, l'activité pharmacologique de l'élosulfase alpha a été évaluée à l'aide de cellules souches chondrocytaires provenant de patients atteints de MPS IVA. Le traitement des chondrocytes provenant de patients atteints de MPS IVA par l'élosulfase alpha a causé la clairance du KS accumulé dans les lysosomes chondrocytaires.

Pharmacodynamique

L'effet pharmacodynamique de l'élosulfase alpha a été évalué par les réductions des taux de sulfate de kératane (KS) dans l'urine. La relation du sulfate de kératane (KS) dans l'urine avec d'autres mesures de réponse clinique n'a pas été établie (voir ESSAIS CLINIQUES). Aucune association n'a été observée entre le développement d'anticorps et les taux de sulfate de kératane urinaires.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'élosulfase alpha ont été évalués chez 23 patients atteints de MPS IVA et ayant reçu des perfusions intraveineuses hebdomadaires de 2 mg/kg d'élosulfase alpha pendant environ 4 heures durant 22 semaines, et les paramètres à la semaine 0 et la semaine 22 ont été comparés.

Onze patients avaient de 5 à 11 ans, six de 12 à 17 ans et six autres de 18 à 41 ans. Le tableau 3 résume les paramètres pharmacocinétiques à la semaine 0 et à la semaine 22. L'ASC_{0-t} moyenne et la C_{max} ont augmenté de 2,8 fois et de 2,9 fois respectivement à la semaine 22 par rapport à la semaine 0. La demi-vie moyenne (t_{1/2}) a augmenté en passant de 7,52 min à la semaine 0 à 35,9 min à la semaine 22. Chez les hommes et les femmes, la clairance de l'élosulfase alpha a été comparable, et la clairance n'était liée ni à l'âge ni au poids à la semaine 22. Ces changements sont susceptibles d'être liés au développement d'anticorps neutralisants chez tous les patients.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques

Paramètres pharmacocinétiques	Semaine 0 écart type (ÉT) (N = 22**)	Semaine 22 écart type (ÉT) (N = 22**)
ASC _{0-t} , min x µg/ml [*]	238 (100)	577 (416)
C _{max} , µg/ml [†]	1,49 (0,534)	4,04 (3,24)
CL, ml/min/kg [‡]	10,0 (3,73)	7,08 (13,0) [§]
t _{1/2} , min [§]	7,52 (5,48)	35,9 (21,5) [§]
T _{max} , min [¶]	172 (75,3)	202 (90,8)
Vdss, ml/mg [▼]	396 (316) [♦]	650 (1842) [§]

** La pharmacocinétique de l'élosulfase alpha a été étudiée chez 23 patients pris individuellement. Cependant, 1 patient n'a pas subi les tests à la Semaine 0 et un autre à la Semaine 22.

* ASC_{0-t}, aire sous la courbe de la concentration plasmatique de zéro au moment de la dernière concentration mesurable

† C_{max}, concentration de composant plasmatique maximum observée

‡ CL, clairance totale du médicament après l'administration par voie intraveineuse

§ t_{1/2}, élimination de la demi-vie

¶ T_{max}, temps de zéro à la concentration plasmatique maximale

▼ Vdss, volume apparent de distribution à l'état d'équilibre

§ N = 20

♦ N = 14

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Flacons non ouverts : À conserver à une température comprise entre 2 °C à 8 °C pendant 3 ans ou jusqu'à la date de péremption du flacon.

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

Ne pas congeler.

Protéger de la lumière.

À conserver hors de la portée des enfants.

Solutions diluées : la solution diluée de Vimizim doit être utilisée immédiatement. Si l'utilisation immédiate n'est pas possible, la stabilité chimique et physique du produit durant l'emploi a été démontrée jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C, suivi d'un maximum de 24 heures entre 23 °C et 27 °C. L'administration de Vimizim doit être effectuée dans un maximum de 48 heures après sa dilution.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les produits inutilisés et les résidus doivent être éliminés conformément aux lois et réglementations locales.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque flacon de Vimizim est conçu pour un usage unique. Ce produit ne contient aucun agent de conservation.

Vimizim est fourni dans un flacon en verre transparent de type I pour solution stérile, contenant 5 mg d'élosulfase alpha (valeur exprimée en contenu protéique) par 5 ml (volume extractible) de concentré pour la préparation d'une solution de perfusion. Le dispositif de fermeture est constitué d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et d'un joint étanche en aluminium avec un capuchon mobile en plastique.

Pour son administration par perfusion intraveineuse, le produit concentré doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, avec une technique aseptique. La solution diluée de Vimizim doit être administrée aux patients avec un équipement de perfusion comprenant un filtre intégré de 0,2 µm.

Liste d'excipients :

Acétate de sodium trihydraté

Phosphate monobasique de sodium monohydraté

Hydrochlorure de L-arginine

Sorbitol

Polysorbate 20

Eau pour injection

Conditionnement : 1 flacon

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Élosulfase alpha

Nom chimique : N-acétylgalactosamine 6-sulfatase recombinant humain, ou N-acétylgalactosamine-6-sulfate-sulfatase recombinant humain (rhGALNS)

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Monomère :

La protéine mature contient 496 acides aminés. La masse moléculaire moyenne isotopique calculée de la chaîne peptidique est de 55 412,9 Da, ce qui ne comprend pas les modifications post-traductionnelles. La formule moléculaire du monomère rhGALNS est $C_{2510}H_{3794}N_{682}O_{709}S_{17}$.

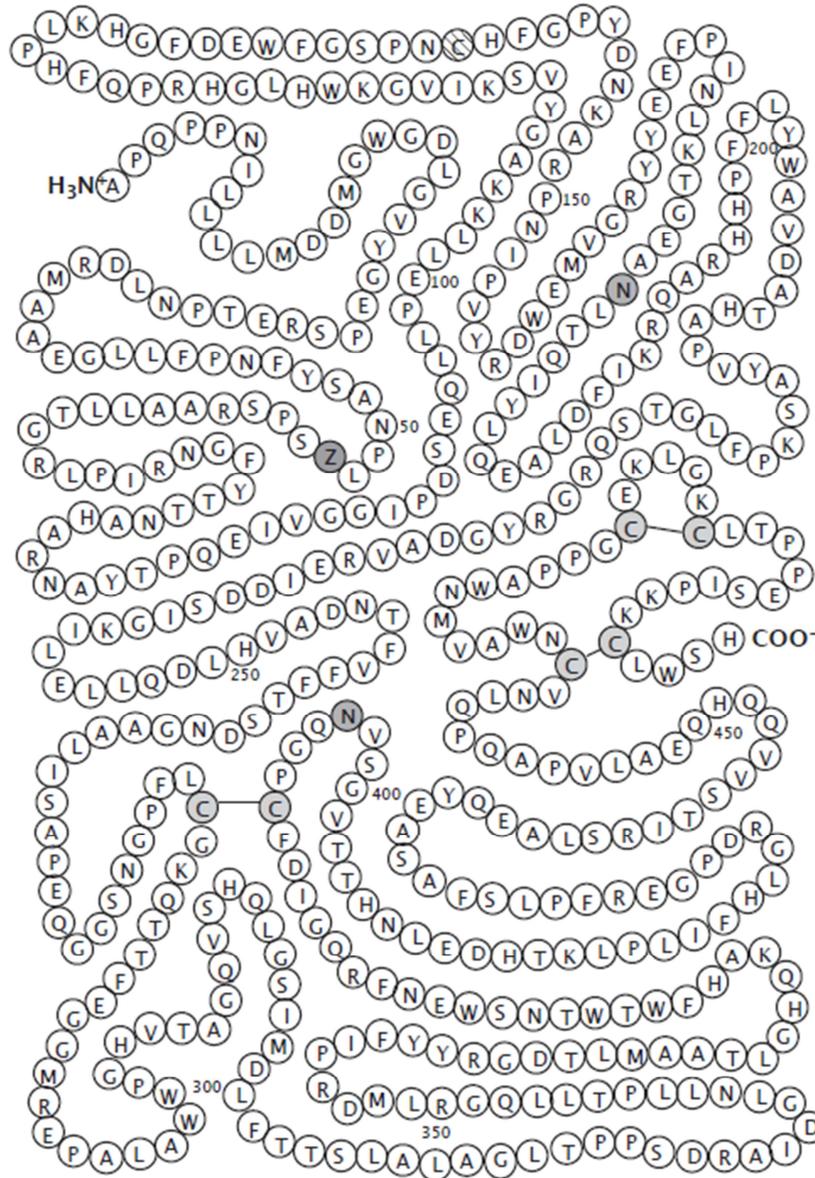
Lorsque la conversion du C53 en formylglycine et les liaisons disulfure intra-moléculaires sont prises en compte, la formule moléculaire du monomère est $C_{2510}H_{3786}N_{682}O_{710}S_{16}$, avec une masse moléculaire de 55 388,2 Da.

Dimère :

En solution, le rhGALNS forme un dimère non covalent avec une masse moléculaire de 110 825,8 Da. La formule chimique du dimère rhGALNS sans modifications post-traductionnelles est $C_{5020}H_{7588}N_{1364}O_{1418}S_{34}$.

Lorsque la conversion du C53 en formylglycine et les liaisons disulfure intra-moléculaires sont prises en compte, la formule moléculaire du dimère est $C_{5020}H_{7572}N_{1364}O_{1420}S_{32}$, avec une masse moléculaire de 110 776,4 Da.

Formule structurelle : Séquence primaire et acide aminé de N-acétylgalactosamine-6-sulfatase



- C** cystéine liée par pont disulfure
- C** cystéine libre
- Z** formylglycine
- N** site de N-glycosylation

Propriétés physicochimiques :

Le N-acétylgalactosamine-6-sulfatase recombinant humain ou le N-acétylgalactosamine-6-sulfate-sulfatase recombinant humain (rhGALNS) est une enzyme glycosylée à chaîne unique impliquée

dans la dégradation lysosomale des glycosaminoglycanes (GAG), du sulfate de kératine (KS) et du sulfate de chondroïtine (CS). La glycosylation du rhGALNS contient de forte teneur en mannose et des structures d'oligosaccharide à forte teneur en mannose phosphorylées. Le Vimizim (élosulfase alpha) est fourni en solution aqueuse stérile. Chaque flacon contient 5 mg d'élosulfase alpha dans 5 ml de solution extractible avec un pH d'environ 5,4.

Caractéristiques du produit

Le Vimizim est destiné à une administration par perfusion intraveineuse. Il est livré sous forme d'une solution stérile aqueuse, devant être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, avant son administration. Chaque flacon de Vimizim contient 5 mg d'élosulfase alpha, 13,6 mg d'acétate de sodium trihydraté, 34,5 mg de phosphate monobasique de sodium monohydraté, 100 mg de sorbitol, 31,6 mg d'hydrochlorure de L-arginine, 0,5 mg de polysorbate 20 et de l'eau pour l'injection, dans 5 ml de solution extractible. L'élosulfase alpha est une forme recombinante de N-acétylgalactosamine 6-sulfatase d'origine humaine, produite avec une technologie de l'ADN recombinant utilisant une culture de cellules de mammifères provenant d'ovaires de hamster chinois.

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

L'innocuité et l'efficacité du Vimizim ont été évaluées dans un essai clinique à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, de 24 semaines chez 176 patients atteints de MPS IVA. Cinquante-et-un pour cent (51 %) des patients étaient des femmes. Sur les 176 patients, 65 % étaient de race blanche, 23 % étaient des asiatiques, 3 % étaient de race noire et 10 % étaient d'une autre race. Le tableau 4 résume les données démographiques des études.

Tableau 4 : Résumé des données démographiques des patients atteints de MPS IVA ayant participé à l'étude clinique contrôlée

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Étude de phase 3 MOR-004	Étude à répartition aléatoire, à double insu, à contrôle placebo	2,0 mg/kg de Vimizim une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines ou du placebo ; perfusion par voie intraveineuse ; 24 semaines.	Patients atteints de MPS IVA n=177*	14,5 (5 à 57) années	87 H/89 F

* Un patient du groupe recevant du Vimizim à 2,0 mg/kg/semaine a quitté l'étude après une perfusion.

Quatre-vingt-deux pour cent (82 %) des patients présentaient un antécédent médical d'affections squelettiques, dont malformation du genou (52 %), cyphose (31 %), dysplasie de la hanche (22 %), arthrodèse (22 %) et arthralgie (20 %). En référence, tous les patients inclus pouvaient marcher plus de 30 mètres (m) mais moins de 325 m en six minutes.

Les patients ont reçu 2 mg/kg de Vimizim une fois par semaine (n=58) ou 2 mg/kg une fois toutes les deux semaines (n=59), ou du placebo (n=59).

Le critère d'évaluation principal était le changement à partir du point de référence dans la distance au test de marche de 6 minutes (6 MWT) par rapport au placebo à la semaine 24. Les critères d'évaluation secondaires ont été le changement à partir du point de référence dans le test de montée des escaliers de 3 minutes (3-MSCT) et les taux de sulfate de kératane dans l'urine à la semaine 24.

Résultats d'étude

À la semaine 24, l'effet du traitement moyen modélisé dans la distance au test de 6 MWT, comparé au placebo, était de 22,5 mètres (CI₉₅, 4,0, 40,9 ; p=0,0174) chez les patients qui recevaient le schéma posologique de Vimizim à 2 mg/kg une fois par semaine. Il n'y a pas eu de différence dans le taux moyen de montée d'escaliers entre les patients qui recevaient du Vimizim à 2 mg/kg une fois par semaine et ceux qui recevaient du placebo. Les patients qui recevaient du Vimizim à 2 mg/kg une fois toutes les deux semaines ont eu la même performance dans le test 6 MWT et le test 3 MSCT que ceux qui recevaient du placebo. La diminution des taux moyens sulfate de kératane dans l'urine par rapport à la référence était numériquement supérieure dans les groupes de traitement par Vimizim comparativement au placebo. Toutefois, le lien entre les taux de sulfate de kératane dans l'urine et d'autres mesures de la réponse clinique n'a pas été établi.

Tableau 5 : Résultats de l'étude clinique à contrôle placebo

	Vimizim 2 mg/kg une fois par semaine			Placebo			Vimizim contre placebo
	Référence	Semaine 24	Variation	Référence	Semaine 24	Variation	Différence moyenne de variation
N	58	57*	57	59	59	59	
Tests de marche de 6 minutes (mètres)							
Moyenne ± ET	203,9 ± 76,32	243,3 ± 83,53	36,5 ± 58,49	211,9 ± 69,88	225,4 ± 83,22	13,5 ± 50,63	23,0 [†] (CI ₉₅ , 2,9, 43,1)
Médiane	216,5	251,0	20,0	228,9	229,4	9,9	22,5 [‡]
Min, Max	42,4, 321,5	52,0, 399,9	-57,8, 228,7	36,2, 312,2	50,6, 501,0	-99,2, 220,5	(CI ₉₅ , 4,0, 40,9) (p=0,0174) ^{‡,§}

* Un patient du groupe recevant du Vimizim a quitté l'étude après 1 perfusion.

[†] Variation moyenne pour le Vimizim-variation moyenne pour le placebo observée au moyen d'ANCOVA, ajustée pour les catégories de référence du test 6 MWT (distance supérieure ou égale à 200 mètres, distance supérieure à 200 mètres) les groupes d'âges (5 à 11, 12 à 18, 19 ans ou plus).

[‡] Moyenne selon le modèle de Vimizim-Placebo, valeur ajustée selon la référence

[§] Valeur p basée sur la différence moyenne selon le modèle.

Essai de prolongation

Les patients qui avaient participé à l'essai à contrôle placebo étaient admissibles pour continuer le traitement dans l'essai de prolongation ouvert. Cent soixante-treize des cent soixante-seize patients ont été inclus dans l'essai de prolongation dans lequel les patients ont reçu du Vimizim à la dose de 2 mg/kg une fois par semaine (n=86) ou du Vimizim à la dose de 2 mg/kg une fois toutes les deux semaines (n=87). Chez les patients qui ont continué à recevoir du Vimizim à la dose de 2 mg/kg une fois par semaine pendant 48 semaines supplémentaires (pour un total de 72 semaines d'exposition), la capacité de marche n'a pas montré d'autre amélioration au-delà des 24

semaines de traitement dans l'essai à contrôle placebo.

Essai chez les patients pédiatriques < 5 ans

Lors d'un essai ouvert, 15 patients pédiatriques atteints de MPS IVA âgés de moins de 5 ans (écart : 9 mois à moins de 5 ans) ont reçu 2 mg/kg de Vimizim une fois par semaine, pendant 52 semaines. Les patients de cette étude ont démontré une réduction de la moyenne du taux normalisé de sulfate de kératane (KS) urinaire. L'évaluation de l'efficacité par le test de marche de six minutes n'a pas été effectuée en raison du bas âge de ces patients.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

In vitro

L'activité pharmacologique de l'élosulfase alpha a été évaluée *in vitro* dans des chondrocytes de Morquio humains primaires et une ligne de cellules de fibroblastes de Morquio. La captation cellulaire de l'élosulfase alpha, circulant vers le compartiment lysosomal, et l'activité pharmacologique (clairance du stockage de KS intracellulaire) ont été confirmées dans les chondrocytes de Morquio humains primaires. L'internalisation de l'élosulfase alpha a été confirmée lors d'études *in vitro* dans des fibroblastes de Morquio humains. Une valeur K_{uptake} de ~2,5 nM a été mesurée dans les fibroblastes de Morquio humains et la $t_{1/2}$ intracellulaire a été estimée de 5 à 7 jours dans ces mêmes cellules. L'incubation des chondrocytes de Morquio avec l'élosulfase alpha a entraîné l'internalisation de l'enzyme, la clairance du KS lysosomal stocké et a restauré un profil d'expression normal pour certains gènes chondrogènes, tels que Sox9, un facteur de transcription principal pour la lignée chondrogène. Le sulfate de kératane extracellulaire n'a pas été affecté par l'élosulfase alpha, confirmant ainsi que l'activité de l'élosulfase alpha se limitait au lysosome.

Innocuité pharmacologique chez les animaux

Les études sur l'innocuité pharmacologique ont évalué les effets d'une dose par voie intraveineuse unique d'élosulfase alpha administrée à des niveaux de dose de 1 mg/kg, 6 mg/kg et de 20 mg/kg, chez les rats (études respiratoires et sur le système central nerveux) et chez les singes télémétrés (étude CV). Aucune modification n'a été observée quant à l'appareil respiratoire et le système nerveux central (CNS) ou électrocardiovasculaire (CV) en relation avec l'élosulfase alpha. La dose sans effet indésirable observé (DSEIO) pour l'élosulfase alpha administrée par voie intraveineuse pour toutes les études d'innocuité pharmacologique était de 20 mg/kg, la plus haute dose testée.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

Dans une étude de toxicité à dose unique et une étude de toxicocinétique chez les rats ayant reçu 1, 6 et 20 mg/kg d'élosulfase alpha, sous forme de bolus intraveineux (~2 minutes), aucune modification associée à l'élosulfase alpha n'a été observée dans les paramètres toxicologiques standard mesurés, notamment les observations cliniques, les évaluations macroscopiques et microscopiques. La conception de l'étude comprenait des évaluations de l'innocuité pharmacologique sur le système central nerveux (évaluation Irving modifiée). Chez les rats ayant reçu une dose unique d'élosulfase alpha sous forme de bolus intraveineux, la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 20 mg/kg.

Toxicité des doses répétées

Les principaux résultats étaient associés aux réactions du type anaphylactoïde spécifiques aux espèces observées chez les rats. Ces réactions étaient prévisibles en raison de l'administration d'une protéine hétérologue et ces dernières ont été évitées grâce au prétraitement par la diphenhydramine (DPH). Cependant, sept cas de mortalité ont été observés lors des études de toxicité à doses répétées, de développement et de reproduction (DART) chez les rats pouvant être liées aux réactions du type anaphylactoïde induites par l'élosulfase alpha en raison du moment de ces réactions et des signes cliniques associés. Aucun cas de mortalité lié à l'élosulfase alpha n'a été observé dans les études de développement embryon-fœtal chez le lapin. Aucun cas de mortalité lié à l'élosulfase alpha n'a été observé dans les études de toxicité à doses répétées chez les singes. Aucune toxicité des organes liée à l'élosulfase alpha n'a été observée après l'administration hebdomadaire d'élosulfase alpha jusqu'à 20 mg/kg lors des études de toxicologie à doses répétées. Aucune réaction au site d'injection ou de perfusion n'a été observée lors de ces études. Comme prévu chez ces animaux normaux, aucun effet pharmacologique ou toxicologique de l'élosulfase alpha influant sur la croissance normale des os ou du cartilage ou sur le renouvellement du KS dans l'urine n'a été observé dans l'étude de toxicité à doses répétées de 26 semaines chez le rat ou l'étude à doses répétées de 52 semaines chez le singe. Pour soutenir l'inclusion d'une population pédiatrique, les jeunes macaques de Buffon ont été utilisés lors de l'étude de toxicité à doses répétées de 52 semaines et ont connu une croissance active durant la conduite de l'étude, permettant ainsi d'évaluer les effets liés à l'élosulfase alpha sur le développement général, notamment la croissance osseuse.

Carcinogénèse

Des études à long terme chez les animaux pour évaluer le potentiel carcinogène n'ont pas été effectuées avec l'élosulfase alpha.

Mutagenèse

Des études à long terme chez les animaux pour évaluer le potentiel mutagène n'ont pas été effectuées avec l'élosulfase alpha.

Effets sur la fertilité et toxicité reproductive

Toutes les études sur la reproduction effectuées chez les rats comprenaient un traitement préalable avec de la diphenhydramine afin de prévenir ou minimiser les réactions d'hypersensibilité. Les effets de l'élosulfase alpha ont été évalués en fonction d'une comparaison

avec un groupe témoin traité par la diphenhydramine seule. Une administration quotidienne par voie intraveineuse (IV) d'élosulfase alpha jusqu'à la dose de 20 mg/kg chez les rats (33 fois l'ASC à l'état d'équilibre pour les humains à la dose hebdomadaire recommandée de 2 mg/kg) pendant une période préalable à l'accouplement de 15 jours, pendant l'accouplement et pendant la période de l'organogenèse, n'a produit aucune toxicité maternelle ni aucun effet sur le développement embryo-fœtal.

Une administration quotidienne par voie intraveineuse jusqu'à la dose de 10 mg/kg chez les lapins (8 fois l'ASC à l'état d'équilibre pour les humains à la dose hebdomadaire recommandée) pendant la période de l'organogenèse, n'a eu aucun effet sur le développement embryo-fœtal. Toutefois, une toxicité maternelle (changements bruts au niveau du foie) a pu être observée chez les lapins qui recevaient des doses de 1 mg/kg/jour et supérieures (0,1 fois l'ASC à l'état d'équilibre pour les humains à la dose hebdomadaire recommandée).

L'élosulfase alpha traverse la barrière du placenta, et en raison de la toxicité maternelle, a produit une augmentation du pourcentage de mortinaissances lors d'une administration quotidienne par voie IV chez les rats aux doses de 6 mg/kg et plus (5 fois l'ASC à l'état d'équilibre pour les humains à la dose hebdomadaire recommandée) entre la période de l'organogenèse et l'allaitement. Durant la période d'allaitement, l'administration de 20 mg/kg par voie IV (33 fois l'ASC à l'état d'équilibre pour les humains à la dose hebdomadaire recommandée) a produit une toxicité maternelle et une augmentation de la mortalité chez la progéniture. Cette étude ne comportait pas d'évaluation complète des étapes du développement neurologique; toutefois, aucun effet de l'élosulfase alpha n'a été observé dans les tests d'apprentissage et de mémoire.

Les études chez les animaux ont démontré la présence d'élosulfase alpha dans le lait maternel.

Des études sur la reproduction chez les animaux n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou de la performance de reproduction.

RÉFÉRENCES

1. Harmatz P, Mengel, E, Giugliani R, Valayannopoulos V. et. al. The Morquio Clinical Assessment Program: Base line results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects (In Press). *Mol Genet Metab* . 2013.
2. Harmatz, P, Giugliani, R, Schwartz, I, Guffon, N et. al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab* 94[4], 469-475. 2008.
3. Tomatsu, S, Montano, AM, Oikawa, H, Smith, M et.al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol* 12[6], 931-945. 2011.
4. Wood, TC, Harvey, K, Beck, M, Burin, MG et. al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis*. 2013.
5. Zoetis, T, Tassinari, MS, Bagi, C, Walthall, K et. al. Species comparison of postnatal bone growth and development. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 68[2], 86-110. 2003.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

VIMIZIM
(élosulfase alpha)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Vimizim** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout sur ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Vimizim**.

Mises en garde et précautions importantes

- Vimizim peut entraîner des réactions allergiques graves ou potentiellement mortelles.
- Avisez votre médecin ou votre infirmière immédiatement si vous présentez un des symptômes suivants : essoufflement, toux, respiration sifflante ou difficulté à respirer, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de toute autre partie du corps, serrement de la gorge, douleurs à la poitrine, peau bleutée, rougeurs, éruptions cutanées, démangeaisons ou urticaire.
- Avisez votre médecin si vous avez de la fièvre, une toux ou un rhume. Ces conditions peuvent aggraver les symptômes d'une réaction allergique.

Pourquoi Vimizim est-il utilisé?

Vimizim est utilisé pour traiter les patients atteints de MPS IVA (mucopolysaccharidose de type IVA également appelée syndrome de Morquio A).

Les personnes atteintes de MPS IVA n'ont pas assez d'une enzyme appelée N-acétylgalactosamine-6-sulfatase, qui décompose dans l'organisme des substances spécifiques (par exemple, sulfate de kératane). Par conséquent, ces substances s'accumulent dans plusieurs tissus de l'organisme, ce qui provoque les symptômes de MPS IVA.

Comment Vimizim agit-il?

Ce médicament est une enzyme appelée élosulfase alpha. Il peut remplacer l'enzyme qui fait défaut chez les patients atteints de MPS IVA. Il a été montré que le traitement par Vimizim améliore la marche et réduit le taux de sulfate de kératane dans l'organisme.

Quels sont les ingrédients de Vimizim?

Ingrédients médicinaux : élosulfase alpha

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-arginine, polysorbate 20, acétate de sodium trihydraté, phosphate monobasique de sodium monohydraté, sorbitol et eau pour préparations injectables.

Vimizim est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Vimizim est fourni sous forme d'une solution concentrée pour la perfusion. Chaque ml de concentré contient 1 mg d'élosulfase alpha. Chaque flacon de 5 ml contient 5 mg d'élosulfase alpha.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Vimizim, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez déjà eu une réaction allergique à l'élosulfase alpha ou tout autre ingrédient du Vimizim.

- Vous avez de la fièvre, une toux ou un rhume.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Autres mises en garde à connaître :

- Avisez votre médecin immédiatement si vous avez des douleurs au cou ou au dos, un engourdissement ou une faiblesse des bras ou des jambes, des problèmes d'intestin ou de vessie. Ces symptômes peuvent être causés par une pression sur votre moelle épinière, ce qui est une urgence médicale.
- Des tests menés sur des animaux ont démontré que Vimizim est passé à leurs bébés à naître. Vimizim n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Vimizim ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Les patientes qui pourraient devenir enceintes pendant un traitement au Vimizim devraient utiliser deux formes efficaces de contraception.
- Des tests menés sur des animaux ont démontré que Vimizim est excrété dans leur lait maternel. Nous ignorons si Vimizim est excrété dans le lait maternel humain. Vous devriez discuter avec votre médecin des risques et des avantages du traitement par Vimizim pendant que vous allaitez.
- Lors d'études menées chez des animaux, Vimizim n'a eu aucun effet sur la qualité de leur sperme. Cependant, nous ignorons si Vimizim affecte le sperme humain.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc. Aucune étude n'a été effectuée sur les interactions possibles entre Vimizim et d'autres médicaments.

Comment prendre Vimizim :

Vimizim est donné au moyen d'un goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse). Chaque perfusion dure environ quatre heures sous la supervision d'un professionnel de la santé au cas où vous auriez une réaction au Vimizim.

Avant le début de votre traitement par Vimizim, votre médecin vous donnera un médicament pour aider à prévenir les réactions allergiques. Si vous avez une réaction allergique pendant votre perfusion de Vimizim, votre médecin pourrait ralentir ou arrêter votre perfusion, et vous donner d'autres médicaments pour traiter la réaction. Vous et votre médecin déciderez si vous devez poursuivre le traitement par Vimizim.

Dose habituelle :

La dose que vous recevez est basée sur votre poids corporel. La posologie recommandée est de 2 mg/kg de poids corporel de Vimizim administré une fois par semaine.

Surdosage :

Vimizim est administré sous la supervision d'un professionnel de la santé, qui vérifiera que la dose qui vous est donnée est correcte et traitera tout surdosage.

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

Dose oubliée :

Si vous avez manqué un traitement par Vimizim, consultez votre professionnel de la santé. Si vous avez d'autres questions sur ce médicament, vous pouvez obtenir des renseignements auprès de votre professionnel de la santé ou de votre pharmacien.

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

Cette liste ne présente pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir avec Vimizim. Si vous ressentez n'importe quel effet secondaire ne faisant pas partie de cette liste, contactez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets secondaires. La plupart des effets secondaires sont légers à modérés et généralement associés à la perfusion. Cependant, certains effets secondaires peuvent être graves et nécessiter un traitement. La plupart des effets secondaires surviennent pendant la perfusion ou au cours de la journée suivante, mais certains peuvent survenir jusqu'à six jours plus tard. Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Maux de tête
- Nausées
- Vomissements (rejet par la bouche)
- Fièvre
- Frissons
- Mal d'estomac
- Diarrhée
- Douleurs à la bouche ou la gorge
- Étourdissements
- Douleurs musculaires

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Réactions allergiques graves (les signes et symptômes peuvent comprendre: respiration sifflante, essoufflement, toux, serrement de la gorge, douleurs à la poitrine, urticaire, rougeurs ou peau bleutée et sensation de chaleur)		√	√
Essoufflement	√		
Amygdales enflées (difficulté à avaler ou mal de gorge)	√		
Pression sur, ou enflure de, la moelle épinière (douleurs au cou ou dans le dos, engourdissement des bras ou des jambes, ou problèmes d'intestin ou de vessie)		√	√
Grave infection de la peau pouvant se propager à la circulation sanguine (rougeur, douleur, enflure ou boursoufflement de la peau, ou une forte fièvre)		√	√
Articulations faibles ou lâches	√		

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

Trois façons de les signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffect](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1 866-678-6789, ou
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffect](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Flacons fermés : Conserver au réfrigérateur, entre 2°C et 8°C.

Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage d'origine qui protège de la lumière.

Ne pas utiliser ce médicament après la date d'expiration indiquée sur le flacon après EXP. La date d'expiration correspond à la dernière journée du mois.

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

Pour en savoir davantage au sujet de Vimizim :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada en téléphonant à BioMarin Pharmaceutical (Canada) Inc au 1-877-597-6744.

Le présent dépliant a été rédigé par BioMarin Pharmaceutical (Canada) Inc.

Dernière révision : 29 avril 2016