

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **ELELYSO^{MD}**

Taliglucérase alpha pour injection
(analogue de la glucocérébrosidase humaine)

Poudre pour solution, 200 unités/fiole, pour administration intraveineuse

Enzymothérapie substitutive

Code ATC : A16AB11

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
29 mai 2014
Date de révision :
7 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268539

M.D. de Pfizer Inc.
Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI. 2023

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4,4 Administration	2023-03
---	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	6
4.5 Dose omise.....	6
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	13

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	14
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.3	Interactions médicament-comportement.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament	14
9.5	Interactions médicament-aliment	14
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	14
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique.....	16
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	17
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	19
14.1	Plan et caractéristiques démographiques des études.....	19
14.2	Résultats des études	21
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	24
14.4	Immunogénicité	24
15	MICROBIOLOGIE.....	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Elelyso (taliglucérase alpha pour injection) est indiqué pour :

- le traitement enzymatique substitutif de longue durée chez les adultes ayant reçu un diagnostic formel de maladie de Gaucher de type 1.

Elelyso peut aussi être utilisé chez les enfants ayant reçu un diagnostic formel de maladie de Gaucher de type 1, de même que pour le traitement des manifestations hématologiques chez les enfants ayant reçu un diagnostic formel de la maladie de Gaucher de type 3. On dispose de peu de données cliniques en ce qui concerne les enfants de 2 à 17 ans ([voir 14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

Enfants (de 2 à 17 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'Elelyso ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population ([voir 14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.2 Personnes âgées

En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur la taliglucérase alpha, il est impossible de dire s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Elelyso est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Pour obtenir la liste complète, [voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement par Elelyso doit se faire sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Gaucher. L'administration à domicile supervisée par un professionnel de la santé ne peut être envisagée que pour les patients dont les perfusions antérieures ont été bien tolérées ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Comme la maladie de Gaucher est multisystémique et d'expression clinique extrêmement variable, les réglages posologiques doivent être adaptés à chaque patient. La posologie pourra devoir être diminuée ou augmentée, selon la réponse du patient déterminée par des évaluations approfondies et régulières des manifestations.
- Une étude ouverte et multicentrique à un seul groupe a été menée chez des adultes et des enfants atteints d'une forme cliniquement stable de la maladie de Gaucher qui sont passés d'un traitement par l'imiglucérase à un traitement par Elelyso à la dose utilisée lors du traitement par l'imiglucérase. L'état des patients est resté stable pour ce qui est des principaux

paramètres liés à la maladie. Les résultats (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)) doivent être interprétés en tenant compte des limites de la méthodologie de l'étude et des facteurs d'innocuité imposés par cette population cible particulière ainsi que le moment où cette étude a été réalisée. Lorsqu'on envisage le passage au traitement par Elelyso chez des patients, on doit tenir compte des limites de cette étude unique.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose doit être individualisée pour chaque patient. Elelyso doit être administré par perfusion intraveineuse d'une à deux heures, toutes les deux semaines. La durée de la perfusion peut être modifiée selon la tolérance du patient. Les doses initiales de taliglucérase alpha varient entre 30 unités/kg et 60 unités/kg de poids corporel, selon l'évaluation clinique du médecin traitant. Dans les études cliniques, la gamme posologique allait de 9 à 67 unités/kg toutes les deux semaines.

Selon une analyse a posteriori, après 9 et 12 mois de traitement par la taliglucérase alpha, une dose de 60 unités/kg entraînait une réponse statistiquement supérieure à celle obtenue avec une dose de 30 unités/kg sur les plans du volume de la rate et de la numération plaquettaire dans les cas de maladie de Gaucher. Aucun écart semblable d'effet entre les doses n'a été observé pour ce qui est du volume du foie, de l'hémoglobinémie ou de l'activité de la chitotriosidase. Il est possible que la réponse notée pour certains paramètres s'explique par l'hétérogénéité des critères de sélection. Les sujets recrutés pour l'étude PB-06-001 présentaient une splénomégalie (volume de la rate > 8 fois la normale) et une thrombocytopénie (numération plaquettaire < 120 000/mm³), mais ni l'hépatomégalie ni l'anémie ne figuraient parmi les critères de sélection.

Si l'on se fie au volume de la rate et à la numération plaquettaire, la dose de 60 unités/kg de taliglucérase alpha procure une meilleure réponse clinique que la dose de 30 unités/kg.

Dysfonctionnement rénal ou hépatique

Aucune étude n'a été réalisée sur l'administration de taliglucérase alpha à des personnes atteintes de la maladie de Gaucher et présentant un dysfonctionnement rénal ou hépatique.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Au cours des études cliniques, 8 patients de 65 ans ou plus ont reçu Elelyso. À la lumière des données obtenues dans cette population restreinte, il ne semble pas nécessaire de modifier la posologie pour les gens de cette tranche d'âge.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'Elelyso ont été établies chez des enfants de 2 à 17 ans au cours des essais cliniques. Les études menées à ce jour ont révélé que les résultats obtenus étaient comparables à ceux observés chez les adultes pour ce qui est de l'efficacité du traitement ainsi que de la nature et de la fréquence des effets indésirables. Les vomissements et les douleurs abdominales sont toutefois survenus plus souvent chez les enfants.

Maladie de Gaucher neuropathique

Les patients présentant des symptômes neurologiques importants autres que l'apraxie oculomotrice de longue date étaient exclus des études cliniques. Deux enfants ont reçu un diagnostic de maladie de Gaucher neuropathique, et un autre présentait un génotype caractéristique de la maladie de Gaucher de type 3.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux/par voie parentérale

Le contenu de chaque fiole doit être reconstitué avec 5,1 mL d'eau pour injection. Les étapes de reconstitution et de dilution doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie. Ne pas chauffer la fiole ni l'exposer aux micro-ondes. Il faut ajouter l'eau pour injection lentement, en dirigeant le jet sur la paroi de la fiole, pour bien mélanger le produit. Après reconstitution, on obtient 5,3 mL de solution. Agiter doucement la fiole. Ne pas secouer. La solution est un liquide clair et incolore. Ne pas l'utiliser si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules étrangères. Elelyso ne contenant pas d'agents de conservation, il est recommandé d'utiliser le produit dès sa reconstitution. Dans le cas où la solution reconstituée ne peut être utilisée immédiatement, elle peut rester stable si elle est laissée jusqu'à 12 heures durant à la température ambiante OU pendant un maximum de 24 heures à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Garder à l'abri de la lumière. Jeter toute solution inutilisée.

Les concentrations finales et les volumes nécessaires à l'administration sont précisés ci-dessous :

	Fiole de 200 unités
Eau stérile pour la reconstitution	5,1 mL
Volume final de solution	5,3 mL
Concentration après la reconstitution	40 unités/mL
Volume à prélever	5,0 mL
Unités d'enzyme dans le volume prélevé	200 unités

4.4 Administration

Prélever 5,0 mL de solution reconstituée de la fiole. La quantité appropriée d'Elelyso à administrer à chaque patient doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, jusqu'à l'obtention d'un volume final de 100 à 200 mL. Mélanger doucement. Ne pas secouer. Étant donné qu'il s'agit d'une solution protéinique, il est possible qu'une légère floculation se produise après la dilution. Il faut donc en cours d'administration filtrer la solution diluée au moyen d'un filtre intégré à pores de 0,2 µm compatible avec les protéines.

Il est conseillé d'administrer le volume total de la solution diluée le plus tôt possible après la dilution. Le produit dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection intraveineuse peut être conservé pendant une période maximale de 24 heures à une température de 2 à 8 °C.

Pour les enfants pesant moins de 30 kg, le débit de perfusion ne doit pas dépasser 1 mL/minute. Dans le cas des enfants pesant plus de 30 kg, le débit de perfusion doit être fixé à 1 mL/minute initialement et pourra être porté à 2 mL/minute une fois la tolérabilité d'Elelyso établie. Chez les adultes, le débit de perfusion doit être fixé à 1,2 mL/minute initialement et pourra être porté à un maximum de 2,2 mL/minute une fois la tolérabilité d'Elelyso établie.

4.5 Dose omise

Elelyso doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé. Si vous avez sauté une perfusion d'Elelyso, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de la taliglucérase alpha n'est survenu. La dose maximale administrée au cours des études cliniques était de 78 unités/kg de poids corporel.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Poudre lyophilisée pour reconstitution, pour perfusion intraveineuse 200 unités	Acide citrique anhydre, mannitol, polysorbate 80 et citrate de sodium.

La dose d'Eleyso est exprimée en unités. Une unité enzymatique est définie par la quantité d'enzyme nécessaire pour catalyser l'hydrolyse d'une micromole d'un substrat synthétique, le para-nitrophényl- β -D-glucopyranoside (pNP-Glc), par minute à 37 °C.

Eleyso (taliglucérase alpha) se présente sous forme de lyophilisat stérile et non pyrogène, blanc ou blanc cassé, pour perfusion intraveineuse.

Composition quantitative du lyophilisat :

- Une fiole de 200 unités renferme de la taliglucérase alpha (212 unités, ce qui permet de prélever 200 unités), du mannitol (206,7 mg), du citrate de sodium (30,4 mg) et du polysorbate 80 (0,56 mg). Elle contient aussi de l'acide citrique anhydre pour l'ajustement du pH.

Eleyso est présenté en fioles de verre de type 1 emballées dans des boîtes contenant une fiole.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le traitement par Eleyso doit être abordé avec circonspection chez les patients qui ont déjà présenté des réactions d'hypersensibilité à l'ingrédient actif, aux excipients du produit ou à d'autres préparations de glucocérébrosidase (*voir* Système immunitaire ci-après et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Comme des étourdissements ont été signalés durant les essais cliniques sur la taliglucérase alpha, les

patients devraient être informés des effets que pourrait entraîner la prise d'Elelyso avant de conduire ou d'utiliser des machines ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Excipients

La préparation renferme du citrate de sodium et doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Il est important d'en tenir compte lors de l'administration à des patients soumis à un régime hyposodé.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune étude n'a été effectuée chez des sujets présentant un dysfonctionnement hépatique.

Système immunitaire

Production d'anticorps

Comme c'est le cas avec toutes les protéines administrées à des fins thérapeutiques, des anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre la taliglucérase alpha se sont formés chez certains patients dans le cadre des études sur la maladie de Gaucher. Le lien entre les anticorps anti-taliglucérase alpha et les effets indésirables demeure incertain, compte tenu du petit nombre de patients évalués jusqu'à présent dans le cadre du programme clinique. Toutefois, l'analyse de la présence de tels anticorps et d'événements indésirables pouvant relever de l'hypersensibilité (réactions aiguës) a montré que les cas d'hypersensibilité présumée étaient plus fréquents chez les patients qui avaient des AAM dirigés contre la taliglucérase alpha que chez ceux qui n'en avaient pas. Au cours des études cliniques, les AAM détectés n'étaient pas tous neutralisants ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Les patients qui présentent des réactions liées à la perfusion ou des réactions immunitaires durant le traitement par la taliglucérase alpha doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler la présence d'anticorps anti-taliglucérase alpha, tout comme les patients qui ont eu des réactions immunitaires lors d'une autre enzymothérapie substitutive et qui passent à un traitement par la taliglucérase alpha.

Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, sont survenues chez certains patients traités par Elelyso. Il est donc important de pouvoir disposer rapidement de matériel de soutien lors de l'administration de taliglucérase alpha. Des réactions liées à la perfusion (définies comme étant apparues durant la perfusion ou dans les 24 heures qui ont suivi) et des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients traités par la taliglucérase alpha. Advenant une réaction allergique grave, il est recommandé de mettre fin immédiatement à la perfusion de taliglucérase alpha. Les réactions liées à la perfusion ou les réactions d'hypersensibilité peuvent toutefois être maîtrisées; on peut poursuivre le traitement en ralentissant le débit de perfusion, administrer des médicaments tels que des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes, et/ou interrompre le traitement pour le reprendre à débit plus faible. Un traitement préalable par des antihistaminiques ou des corticostéroïdes, ou les deux, peut prévenir la survenue subséquente de telles réactions ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

En cas d'anaphylaxie, il faut cesser immédiatement d'administrer Elelyso et instaurer un traitement médical approprié.

Allergie aux carottes

On ignore à l'heure actuelle si des réactions allergiques sont susceptibles de se produire chez les personnes ayant une allergie connue aux carottes; comme le phénomène n'a pas été étudié dans le cadre des essais cliniques, la prudence s'impose. En présence de réactions liées à la perfusion ou de réactions d'hypersensibilité, procéder à la prise en charge décrite ci-dessus.

Fonction rénale

Aucune étude n'a été effectuée chez des sujets présentant un dysfonctionnement rénal.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Des études sur l'effet de la taliglucérase alpha sur la reproduction chez des rates et des lapines gravides ont été réalisées; malgré l'administration de doses pouvant atteindre 5 fois la dose recommandée pour l'humain de 60 unités/kg en fonction de la surface corporelle, on n'a pas relevé de signe d'altération de la fertilité ni de lésion chez le fœtus. Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a toutefois été menée auprès des femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire les effets chez l'humain, Eleyso ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Au cours des études menées auprès d'animaux, la taliglucérase alpha n'a pas eu d'incidence sur la fertilité, la capacité de reproduction ou les caractéristiques des spermatozoïdes (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été effectuée auprès de femmes enceintes. On ne sait pas si Eleyso peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut porter atteinte au pouvoir de reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne dispose d'aucune donnée provenant d'études cliniques menées chez des femmes qui allaitent. On ignore si la taliglucérase alpha passe dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsque la taliglucérase alpha est administrée à une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

Enfants (de 2 à 17 ans) : Eleyso a été administré à un nombre restreint d'enfants de 2 à 17 ans au cours d'essais cliniques. Les études réalisées à ce jour ont produit des résultats comparables à ceux obtenus chez les adultes pour ce qui est de l'efficacité du traitement ainsi que du type et de la fréquence des effets indésirables. Les vomissements et les douleurs abdominales sont toutefois survenus plus souvent chez les enfants. Il est difficile de comparer les effets indésirables fréquents entre ces deux groupes compte tenu du faible nombre de patients soumis au traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

7.1.4 Personnes âgées

En tout, 8 personnes âgées (≥ 65 ans) ont été recrutées pour le programme clinique. La taille de l'échantillon est restreinte, mais il ne semble pas y avoir de différence majeure entre ces sujets et ceux de 18 à 64 ans quant à la fréquence ou à la gravité des effets indésirables.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au total, 132 adultes et enfants ont reçu de la taliglucérase alpha durant les essais cliniques.

Les patients, âgés de 2 à 85 ans au moment de leur premier traitement par la taliglucérase alpha, n'avaient jamais reçu de traitement auparavant ou avaient reçu antérieurement de l'imiglucérase.

Groupe	Nombre de sujets	Exposition accumulée à Elelyso en mois-patients	Schéma posologique d' Elelyso
Adultes	116	3 121 mois	30 unités/kg ou 60 unités/kg
Enfants	16	519,8 mois	30 unités/kg ou 60 unités/kg

Les effets indésirables les plus graves survenus durant les études cliniques comparatives ont été des réactions d'hypersensibilité de type 1 à médiation immunitaire.

Les effets indésirables les plus fréquents survenus durant les études cliniques comparatives ont été les réactions liées à la perfusion qui se sont produites dans les 24 heures suivant la perfusion. Les réactions liées à la perfusion se sont manifestées le plus souvent par les symptômes suivants : arthralgie, céphalées, réaction liée à la perfusion, vomissements, hypersensibilité, bouffées vasomotrices, prurit, douleur aux extrémités et hypertension pulmonaire. Les autres réactions liées à la perfusion incluaient les suivantes : diarrhée, malaise thoracique, sensation de chaleur, spasmes musculaires, tremblements, irritation de la gorge, érythème, éruption cutanée et douleur au point de perfusion.

L'innocuité de la taliglucérase alpha a été établie chez les enfants de 2 à 17 ans. Durant les études cliniques menées auprès d'enfants, un effet indésirable grave associé au traitement a été signalé : un enfant de 8 ans a subi une gastroentérite. La fréquence des effets indésirables ne semble pas très différente chez les enfants et les adultes, à l'exception des vomissements et des douleurs abdominales, qui sont survenus plus souvent chez les enfants.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les effets indésirables observés sont énumérés au **tableau 2**. L'information est présentée en fonction des systèmes ou organes touchés et par fréquence (très fréquents $\geq 10\%$; fréquents $\geq 1\%$ et $< 10\%$; fréquence déterminée par le nombre d'effets toutes causes confondues signalés pour chacun des effets

indésirables). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont décrits au moyen des termes privilégiés et présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés durant le traitement par Elelyso chez des patients atteints de la maladie de Gaucher

Systeme, appareil ou organe	Effet indésirable (terme privilégié)	Fréquence
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale [#]	Très fréquent
	Vomissements	Très fréquent
	Nausées	Fréquent
Effets généraux ou réaction au point d'administration	Fatigue	Très fréquent
	Douleur au point de perfusion	Fréquent
	Œdème périphérique	Fréquent
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité	Fréquent
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention	Réaction liée à la perfusion	Fréquent
Mesures diverses	Gain pondéral	Fréquent
Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs	Arthralgie	Très fréquent
	Dorsalgie	Très fréquent
	Douleur aux extrémités	Très fréquent
	Douleur aux os	Fréquent
Troubles du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Étourdissements	Fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Irritation de la gorge	Fréquent
Troubles cutanés et sous-cutanés	Prurit [*]	Très fréquent
	Érythème	Fréquent
	Éruption	Fréquent
Troubles vasculaires	Bouffées de chaleur	Fréquent

[#] Comprend la douleur dans la partie supérieure ou inférieure de l'abdomen; ^{*} Y compris le prurit généralisé

Les données présentées rendent compte de l'exposition de 132 adultes et enfants atteints de la maladie de Gaucher à Elelyso, à des doses allant de 9 à 78 unités/kg toutes les deux semaines pendant des périodes pouvant atteindre 60 mois au cours de sept études cliniques. Au total, 50 patients n'avaient jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive, et 82 patients avaient passé de l'imiglucérase à

Elelyso. Au moment du premier traitement par Elelyso, les patients (73 de sexe masculin et 59 de sexe féminin) étaient âgés de 2 à 85 ans.

Dans le cadre du programme clinique, des réactions d'hypersensibilité se sont parfois produites dès la première perfusion.

Les effets indésirables jugés liés à Elelyso sont présentés au **tableau 3** (la fréquence a été déterminée par le nombre d'effets toutes causes confondues pour chacun des effets indésirables).

Tableau 3 – Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques chez des patients atteints de la maladie de Gaucher traités par Elelyso

Systeme, appareil ou organe Terme privilégié	Aucun traitement antérieur par Elelyso n = 50 (%)	Remplacement de l'imiglucérase par Elelyso n = 82 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	12 (24)	6 (7)
Vomissements	8 (16)	7 (9)
Nausées	3 (6)	2 (2)
Effets généraux ou réaction au point d'administration		
Fatigue	5 (10)	11 (13)
Œdème périphérique	2 (4)	8 (10)
Douleur au point de perfusion	2 (4)	2 (2)
Troubles du système immunitaire		
Hypersensibilité	4 (8)	1 (1)
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention		
Réaction liée à la perfusion	2 (4)	7 (9)
Mesures diverses		
Prise de poids	0	3 (4)
Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs		
Arthralgie	15 (30)	18 (22)
Douleur aux extrémités	13 (26)	11 (13)
Maux de dos	7 (14)	9 (11)

Douleur aux os	3 (6)	5 (6)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	15 (30)	19 (23)
Étourdissements	8 (16)	3 (4)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Irritation de la gorge	2 (4)	2 (2)
Troubles cutanés et sous-cutanés		
Prurit	4 (8)	9 (11)
Éruption cutanée	3 (6)	5 (6)
Érythème	3 (6)	3 (4)
Troubles vasculaires		
Bouffées de chaleur	2 (4)	3 (4)

Adultes n'ayant jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive

L'innocuité d'Elelyso à des doses de 30 ou de 60 unités/kg a été évaluée pendant 60 mois chez 39 adultes atteints de la maladie de Gaucher et n'ayant jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive. Les effets indésirables signalés chez $\geq 10\%$ des patients étaient les suivants : arthralgie (n = 14; 36 %), céphalées (n = 12; 31 %), douleur aux extrémités (n = 8; 21 %), douleur abdominale (n = 7; 18 %), dorsalgie (n = 7; 18 %), étourdissements (n = 6; 15 %), fatigue (n = 5; 13 %), hypersensibilité (n = 4; 10 %) et prurit (n = 4; 10 %).

Patients ayant déjà fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive

L'innocuité d'Elelyso à des doses de 30 ou de 60 unités/kg a été évaluée pendant 36 mois chez 82 patients (77 adultes et 5 enfants) atteints de la maladie de Gaucher et ayant déjà fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive. Les effets indésirables signalés chez $\geq 10\%$ des patients étaient les suivants : céphalées (n = 19; 23 %), arthralgie (n = 18; 22 %), fatigue (n = 11; 13 %), douleur aux extrémités (n = 11; 13 %), dorsalgie (n = 9; 11 %), prurit (n = 9; 11 %) et œdème périphérique (n = 8; 10 %).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Enfants n'ayant jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive

L'innocuité d'Elelyso à des doses de 30 ou de 60 unités/kg a été évaluée pendant 36 mois chez 11 enfants atteints de la maladie de Gaucher et n'ayant jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive. Les effets indésirables signalés chez $\geq 10\%$ des patients étaient les suivants : vomissements (n = 5; 45 %), douleur abdominale (n = 5; 45 %), douleur aux extrémités (n = 5; 45 %), céphalées (n = 3; 27 %), étourdissements (n = 2; 18 %) et éruption cutanée (n = 2; 18 %).

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

On n'a pas observé de signe d'effet indésirable de la taliglucérase alpha sur les résultats d'analyses de laboratoire durant les études cliniques. La majorité des paramètres hématologiques et biochimiques ont gardé des valeurs normales à partir de la période de sélection ou étaient devenus normaux à la fin de l'étude. Les élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT observées dans les données actuelles sont légères et pourraient s'expliquer soit par la prise concomitante d'autres médicaments, soit par une comorbidité chez la plupart des personnes atteintes de la maladie de Gaucher. Dans tous les cas où une anomalie de l'exploration fonctionnelle hépatique a été signalée, on a observé soit une amélioration clinique, soit une stabilité clinique durant le traitement par la taliglucérase alpha.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre du PROGRAMME DE PHARMACOVIGILANCE.

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique.

Troubles cutanés et sous-cutanés : urticaire, œdème angioneurotique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La maladie de Gaucher est un trouble génétique rare qui se caractérise par un déficit fonctionnel de la β -glucocérébrosidase. Cette situation découle d'un groupe hétérogène de mutations d'un gène porté par le chromosome 1 (région q21-q31), le gène codant pour la glucocérébrosidase. La classification de la maladie de Gaucher est fondée sur l'absence (forme non neuropathique) ou la présence (forme neuropathique) de symptômes neurologiques complexes. L'enzymothérapie substitutive vise les manifestations périphériques. La protéine est incapable de traverser la barrière hémato-encéphalique; elle n'est donc d'aucun secours contre les symptômes neurologiques de la forme neuropathique.

La β -glucocérébrosidase est normalement active dans les lysosomes et elle catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside (un glycolipide) en céramide et en glucose; il n'existe aucune autre voie de dégradation de cette molécule. L'accumulation de grandes quantités de glucocérébrosides dans les compartiments lysosomaux des cellules dérivées des monocytes ou des macrophages entraîne la formation des cellules de Gaucher typiques. C'est l'accumulation de ces macrophages chargés de lipides qui est à l'origine de l'affection. L'accumulation des cellules de Gaucher cause une hypertrophie du foie et de la rate pouvant être massive. La splénomégalie est associée à la thrombocytopénie. L'atteinte des os entraîne quant à elle un remodelage osseux anormal, un infarctus osseux, une nécrose avasculaire et des douleurs osseuses parfois atroces (les « crises osseuses »).

Au cours des essais cliniques, Elelyso a permis de réduire le volume de la rate et du foie, ainsi que de maîtriser l'anémie et la thrombocytopénie.

10.2 Pharmacodynamie

La taliglucérase alpha est produite dans des cellules de carotte génétiquement modifiées par technique de recombinaison de l'ADN. La glucocérébrosidase qui sert à l'enzymothérapie substitutive doit posséder des mannoses exposés pour gagner son siège d'action : le macrophage. L'expression de la taliglucérase alpha dans la cellule végétale est ciblée vers les vacuoles de stockage au moyen d'un signal de tri C-terminal spécifique à la plante qui régit la formation de la structure souhaitée du mannose in vivo. Ce ciblage vers les vacuoles tire parti du fait que les résidus terminaux des N-glycanes complexes des glycoprotéines vacuolaires sont supprimés, d'où l'obtention de N-glycanes pauvres en mannose constituant un glycanes consensus de type vacuole où le mannose est exposé sur toutes les structures. Ce procédé permet d'exposer le mannose sans remodelage des glycanes.

Le programme pharmacologique se composait d'une série d'études in vitro qui ont servi à évaluer les caractéristiques pharmacocinétiques primaires de la taliglucérase alpha. L'activité de cette dernière a été comparée à celle de l'imiglucérase (Cerezyme), un produit homologué, au cours de certaines de ces études. On a de plus évalué le captage de la taliglucérase alpha par les macrophages du rat, du lapin, de l'homme et du singe. On a évalué les effets indésirables possibles sur le système nerveux central ainsi que sur les appareils respiratoire et cardiovasculaire par surveillance de signes cliniques et réalisation d'électrocardiographies dans le cadre d'études de toxicité comportant l'administration de doses uniques ou multiples. La taliglucérase alpha et l'imiglucérase ont fait preuve d'une cinétique enzymatique comparable à l'égard d'un analogue fluorescent à courte chaîne du substrat naturel, le glucosylcéramide : *N*-{6-[(7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)amino]hexanoyl}-glucosylsphingosine (C6-NBD-GlcCer). La taliglucérase alpha a été associée à une V_{max} de 0,47 mmol de C6-NBD-Cer formé/min/mg et à une K_m de 20,7 mM.

La taliglucérase alpha a été captée par des macrophages péritonéaux de souris et d'humain et a

conservé son activité enzymatique à la suite de l'internalisation. Ce captage a été inhibé par le mannane de levures, ligand spécifique des récepteurs du mannose (Man/GlcNac). Des macrophages de rat, de lapin, d'humain et de singe ont été incubés in vitro en présence de taliglucérase alpha. On a observé un captage de la taliglucérase alpha qui dépendait de la concentration chez toutes les espèces. De plus, le mannane a provoqué une inhibition du captage de l'ordre de 50 à 90 %. Ces résultats ont confirmé que les espèces étudiées dans le programme de toxicologie non clinique (souris, rats, singes et lapins) étaient pertinentes; les données d'innocuité peuvent donc être considérées comme appropriées pour l'évaluation du risque d'effets indésirables possibles chez l'humain.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques de la taliglucérase alpha après l'administration de doses multiples du produit à des adultes et à des enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 1

	Enfants (N = 9)		Adultes à la semaine 38 (N = 29)	
	Médiane (min.-max.)		Médiane (min.-max.)	
	30 unités/kg n = 5	60 unités/kg n = 4	30 unités/kg n = 14	60 unités/kg n = 15
Âge (ans)	15 (10-17)	11 (4-16)	35 (19-74)	33 (19-58)
Poids (kg)	44,3 (22,8-71,0)	28,6 (16,5-50,4)	72,5 (51,5-99,5)	73,5 (58,5-87,0) ^a
ASC _{0-∞} (ng*h/mL) _b	1416 (535-1969)	2984 (1606-4273)	2007 (1007-10 092)	6459 (2548-21 020) ^a
T _{1/2} (min)	37,1 (22,5-56,8)	32,5 (18,0-42,9)	18,9 (9,20-57,9)	28,7 (11,3-104) ^a
Cl (l/h)	30,5 (17,4-37,8)	15,8 (11,7-24,9)	30,5 (6,79-68,0)	18,5 (6,20-37,9) ^a
V _{éq} (L)	14,9 (10,1-35,6)	8,80 (3,75-21,4)	11,7 (2,3-22,7)	10,7 (1,4-18,5) ^a

a. n = 14

b. Valeurs découlant de concentrations exprimées en ng/mL

ASC : aire sous la courbe

Cl : clairance

T_{1/2} : demi-vie

V_{éq} : volume de distribution à l'état d'équilibre

Adultes

On a étudié le comportement pharmacocinétique d'Ellyso chez 6 volontaires en bonne santé et chez 31 personnes atteintes de la maladie de Gaucher. En tenant compte du fait que les débits de perfusion n'étaient pas les mêmes dans les deux études, l'exposition a semblé plus faible chez les patients atteints de la maladie de Gaucher que chez les sujets en santé.

Chez les patients atteints de la maladie de Gaucher recevant une dose de 30 ou de 60 unités/kg (n = 29), la pharmacocinétique a été déterminée au moment de l'administration de la première dose et après 38 semaines.

La pharmacocinétique de la taliglucérase alpha qui semblait non linéaire présentait une augmentation

plus que proportionnelle à la dose des temps d'exposition aux doses de médicament étudiées.

Entre la 1^{re} et la 38^e semaine de l'étude, on n'a observé aucune accumulation importante de la taliglucérase alpha ni aucun changement significatif de ses paramètres pharmacocinétiques au fil du temps, après l'administration répétée des doses de 30 ou de 60 unités/kg.

D'après le peu de données dont on dispose après la tenue de cette étude, on n'a noté aucune différence significative entre les hommes et les femmes au chapitre des paramètres pharmacocinétiques.

Enfants

On a étudié les paramètres pharmacocinétiques de la taliglucérase alpha chez 9 enfants de 4 à 17 ans atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et traités par Elelyso pendant 10 à 27 mois. Parmi ces patients, 6 n'avaient jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive, et 3 étaient passés de l'imiglucérase à Elelyso. Que la dose administrée soit de 30 ou de 60 unités/kg, la clairance était comparable chez les enfants et chez les adultes. Les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) étaient moins élevées chez les enfants que chez les adultes, vu que la dose de taliglucérase alpha était établie en fonction du poids et que ce dernier est plus faible chez l'enfant.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Fiole de lyophilisat

Conserver les fioles d'Elelyso à une température de 2 à 8 °C, à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée et solution diluée pour perfusion

Procéder à la dilution sans tarder après la reconstitution.

La solution reconstituée peut être conservée pendant une période maximale de 12 heures à la température ambiante OU pendant un maximum de 24 heures à une température de 2 à 8 °C, à l'abri de la lumière. La solution diluée peut être conservée pendant un maximum de 24 heures à une température de 2 à 8 °C, à l'abri de la lumière.

Le produit doit être utilisé immédiatement. Sinon, la période et les conditions de conservation avant l'administration sont la responsabilité de l'utilisateur.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Chaque fiole d'Elelyso est à usage unique. Elelyso doit être perfusé en 1 à 2 heures, selon la tolérance du patient. La durée de la perfusion peut être modifiée selon la tolérance du patient.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et transporter dans un milieu réfrigéré (entre 2 et 8 °C). Garder à l'abri de la lumière. Garder la fiole dans son emballage en carton.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : taliglucérase alpha

Nom chimique : β -glucocérébrosidase humaine recombinante

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{2742}H_{4184}N_{684}O_{852}S_{16}$

60,876,2 Da (spectrométrie de masse)

Formule développée : La taliglucérase alpha est un analogue d'une enzyme humaine connue, la β -glucocérébrosidase, dans lequel l'arginine est remplacée par l'histidine en position 495 de la séquence humaine (position 497 pour la taliglucérase alpha). La séquence d'acides aminés présumée de la taliglucérase alpha est présentée ci-après. Elle diffère de celle de la glucocérébrosidase par la présence d'acides aminés supplémentaires en positions N-terminale et C-terminale consécutive à l'introduction de la cassette d'expression végétale. C'est ainsi qu'il est présumé que la séquence complète de la taliglucérase alpha comporte deux acides aminés de plus en position N-terminale (E et F) et au maximum sept de plus en position C-terminale (DLLVDTM) (ajouts représentés en caractères gras ci-dessous).

Séquence d'acides aminés présumée de la taliglucérase alpha :

	1	11	21	31	41	51
1	EFARPCIPKS	FGYSSVVCVC	NATYCDSFDP	PTFPALGTFS	RYESTRSGRR	MELSMGPIQA
61	NHTGTGLLLT	LQPEQKFQKV	KGFGGAMTDA	AALNILALSP	PAQNLLLSY	FSEEGIGYNI
121	IRVPMASCDF	SIRTYTYADT	PDDFQLHNFS	LPEEDTKLKI	PLIHRALQLA	QRPVSLASP
181	WTSPTWLKTN	GAVNGKGSJK	GQPGDIHQY	WARYFVKFLD	AYAHEKLFQW	AVTAENEPSA
241	GLLSGYPFQC	LGFTPEHQRD	FIARDLGPTL	ANSTHNVRL	LMLDDQRLLL	PHWAKVVLTD
301	PEAAKYVHGI	AVHWYLDFLA	PAKATLGETH	RLFPNTMLFA	SEACVGSKFW	EQSVRLGSWD
361	RGMQYSHSII	TNLLYHVVGW	TDWNLALNPE	GGPNWVRNFV	DSPIIVDITK	DTFYKQPMFY
421	HLGHFSKFIP	EGSQRVGLVA	SQKNDLDAVA	LMHPDGSAAV	VVLNRSSKDV	PLTIKDPAVG
481	FLETISPGYS	IHTYLWHRQD	LLVDTM			

Propriétés physicochimiques : Solubilité (dans l'eau) > 10 mg/mL

Caractéristiques du produit

La préparation de glucocérébrosidase humaine recombinante se présente sous forme de lyophilisat stérile et non pyrogène blanc ou blanc cassé. Le lyophilisat, susceptible de s'agglomérer, est additionné d'eau pour injection, puis dilué dans une solution saline aux fins de perfusion intraveineuse.

La taliglucérase alpha est produite dans des cellules de carotte modifiées génétiquement par technique de recombinaison de l'ADN et dans un système contrôlé. La charge microbienne du système est évaluée. La présence d'agents adventices n'est pas pertinente pour les lignées cellulaires végétales,

puisque les virus mammaliens ne se reproduisent pas dans les cellules végétales et qu'il est par ailleurs bien établi que l'homme ne peut être infecté par des phytovirus.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études

Tableau 5 – Résumé des données démographiques des essais cliniques menés sur des indications précises

N° de l'essai	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PB-06-001 Essai déterminant	Essai multicentrique de phase III mené à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, avec détermination de la dose	30 unités/kg toutes les 2 semaines, 60 unités/kg toutes les 2 semaines Perfusion i.v. 38 semaines	16 (30 unités/kg) 16 (60 unités/kg)	36,2 (19-74)	Masculin et féminin
PB-06-002	Essai multicentrique de phase III en mode ouvert	Dose équivalente à la dose d'imiglucérase reçue auparavant, toutes les 2 semaines Perfusion i.v. 38 semaines	31	41,6 (6-66) ans	Masculin et féminin
PB-06-003 Prolongation des essais PB-06-001 et PB-06-002	PB-06-001 : Essai multicentrique mené à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, avec détermination de la dose PB-06-002 : Essai multicentrique en mode ouvert	Même dose que celle administrée durant l'étude principale (PB-06-001 et PB-06-002) Perfusion i.v. De 15 à 30 mois	44 12 de l'essai PB-06-001 (30 unités/kg) 14 de l'essai PB-06-001 (60 unités/kg) 18 de l'essai PB-06-002 (même dose qu'à la fin de l'essai PB-06-002)	38,9 (24-74) ans 35,6 (19-58) ans 45,4 (18-66) ans	Masculin et féminin

N° de l'essai	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PB-06-005	Essai multicentrique de phase III mené à double insu avec répartition aléatoire	30 unités/kg toutes les 2 semaines 60 unités/kg toutes les 2 semaines Perfusion i.v. 12 mois	6	9,5 (3-14) ans	Masculin et féminin
			5	6,6 (2-10) ans	
PB-06-006	Prolongation de l'étude de l'innocuité et de l'efficacité chez les enfants qui ont participé jusqu'à la fin aux études PB-06-005 ou PB-06-002	Répartition aléatoire des sujets de l'étude PB-06-005 : 30 ou 60 U/kg toutes les 2 semaines Dose de l'étude PB-06-002 maintenue toutes les 2 semaines 24 mois	15 (10 de l'étude PB-06-005 et 5 de l'étude PB-06-002)	5 (3-11) ans 5 (3-11) ans 5 (6-16) ans	Masculin et féminin
PB-06-007	Prolongation de l'étude de l'innocuité et de l'efficacité chez les adultes qui n'avaient jamais reçu d'enzymothérapie substitutive et qui ont participé jusqu'à la fin aux études PB-06-001 et PB-06-003	Répartition aléatoire des sujets des études PB-06-001 et PB-06-003 : 30 ou 60 U/kg toutes les 2 semaines 21 mois	19	8 (36-77) ans 9 (23-57) ans 2 (38-39) ans	Masculin et féminin

La PB-06-004 est une étude avec accès étendu en mode ouvert sur la taliglucérase alpha réalisée chez des patients atteints de la maladie de Gaucher.

14.2 Résultats des études

Études cliniques sur l'administration d'ElELYSO comme traitement initial

Étude clinique portant sur des patients de 19 ans ou plus

L'innocuité et l'efficacité d'ElELYSO ont été évaluées chez 31 adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et qui, de ce fait, présentaient une augmentation de volume de la rate (> 8 fois la normale) et une thrombocytopénie (< 120 000 plaquettes/mm³). L'étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire a duré 9 mois. Au début de l'étude, 16 patients présentaient une hypertrophie du foie et 10 patients étaient anémiques. Aucun patient n'avait déjà été soumis à une enzymothérapie substitutive. Les patients présentant des symptômes neurologiques importants étaient exclus de l'étude. Les patients étaient âgés de 19 à 74 ans (moyenne : 36 ans), et 48 % d'entre eux étaient de sexe masculin. Après répartition aléatoire, ils ont reçu ElELYSO à la dose de 30 unités/kg (n = 15) ou de 60 unités/kg (n = 16) toutes les 2 semaines. La posologie recommandée chez les adultes n'ayant jamais suivi d'enzymothérapie substitutive est de 60 unités/kg toutes les 2 semaines. L'administration d'une dose de 30 unités/kg toutes les 2 semaines ne constitue pas la posologie recommandée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Le tableau 6 présente la valeur initiale et la variation moyenne (écart type) des paramètres cliniques étudiés (volume de la rate, volume du foie, numération plaquettaire et hémoglobininémie), après 9 mois de traitement par ElELYSO. Pour toutes les études cliniques, les volumes du foie et de la rate ont été mesurés au moyen d'un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et sont exprimés sous forme de pourcentage du poids corporel (% PC) et de multiples de la normale (MN). La variation du paramètre principal entre le début et la fin de l'étude – la réduction du volume de la rate – qui a été observée a été jugée importante sur le plan clinique, compte tenu de l'évolution naturelle de la maladie de Gaucher en l'absence de traitement.

Tableau 6 – Variation moyenne (ÉT) des paramètres cliniques entre le début et le 9^e mois de l'étude chez des adultes atteints de la maladie de Gaucher qui n'avaient jamais été soumis à une enzymothérapie substitutive et qui ont entrepris un traitement par ElELYSO (N = 31)**

	Paramètre clinique	30 unités/kg* (n = 15) (ÉT)	60 unités/kg (n = 16) (ÉT)
Volume de la rate (% PC‡)	Début de l'étude	3,1 (1,5)	3,3 (2,7)
	Après 9 mois	2,2 (1,3)	2,1 (1,9)
	Variation	-0,9 (0,4)	-1,3 (1,1)
Volume de la rate (MN‡‡)	Début de l'étude	15,4 (7,7)	16,7 (13,4)
	Après 9 mois	11,1 (6,3)	10,4 (9,4)
	Variation	-4,5 (2,1)	-6,6 (5,4)
Volume du foie (% PC)	Début de l'étude	4,2 (0,9)	3,8 (1,0)
	Après 9 mois	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Variation	-0,6 (0,5)	-0,6 (0,4)
Volume du foie (MN)	Début de l'étude	1,7 (0,4)	1,5 (0,4)
	Après 9 mois	1,4 (0,3)	1,2 (0,3)
	Variation	-0,2 (0,2)	-0,3 (0,2)
Numération plaquettaire (/mm ³)	Début de l'étude	75 320 (40 861)	65 038 (28 668)
	Après 9 mois	86 747 (50 989)	106 531 (53 212)
	Variation	11 427 (20 214)	41 494 (47 063)
Hémoglobininémie (g/dL)	Début de l'étude	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)
	Après 9 mois	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)
	Variation	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)

* La posologie d'Elelyso recommandée pour les adultes n'ayant jamais été soumis à une enzymothérapie substitutive est de 60 unités/kg toutes les deux semaines. L'administration de 30 unités/kg d'Elelyso toutes les deux semaines n'est pas une posologie recommandée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

** ÉT = écart type

‡ % PC = pourcentage de poids corporel

‡‡ MN = multiples de la normale

En tout, 26 des 31 sujets de cette étude clinique de 9 mois ont continué à recevoir Elelyso à l'insu au cours d'une étude de prolongation, ce qui portait la durée totale du traitement à 24 mois. Les données qui suivent représentent la variation des paramètres cliniques entre le début et le 24^e mois de l'étude pour les groupes traités aux doses de 30 unités/kg (n = 12) et de 60 unités/kg (n = 14), respectivement : diminution moyenne (ÉT) du volume de la rate (% PC) de 1,4 (0,6) et de 2,0 (2,0), ainsi que de 6,8 (3,0) et de 10,2 (9,8) en MN; augmentation de l'hémoglobininémie de 1,3 (1,7) g/dL et de 2,4 (2,3) g/dL; diminution du volume du foie de 1,1 (0,5) et de 1,0 (0,7) (en % PC) ainsi que de 0,4 (0,2) et de 0,4 (0,3) en MN; augmentation de la numération plaquettaire de 28 433 (31 996)/mm³ et de 72 029

(68 157)/mm³. Ces paramètres cliniques sont restés stables chez 23 des 26 patients qui ont poursuivi le traitement sans insu par Elelyso pendant 12 autres mois.

Étude clinique chez des patients de 16 ans ou moins

L'innocuité et l'efficacité d'Elelyso ont été évaluées chez 9 enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 1. L'étude, menée auprès de patients n'ayant jamais subi d'enzymothérapie substitutive, était multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et d'une durée de 12 mois. Les patients étaient âgés de 2 à 13 ans (moyenne : 8,1 ans), et 67 % d'entre eux étaient de sexe masculin. Après répartition aléatoire, ils ont reçu Elelyso à la dose de 30 unités/kg (n = 4) ou de 60 unités/kg (n = 5) toutes les deux semaines. La posologie d'Elelyso recommandée pour les enfants n'ayant jamais été soumis à une enzymothérapie substitutive est de 60 unités/kg toutes les deux semaines. L'administration d'une dose de 30 unités/kg toutes les 2 semaines ne constitue pas la posologie recommandée ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les données qui suivent représentent la variation [médiane (1^{er} quartile, 3^e quartile)] des paramètres cliniques entre le début et le 12^e mois de l'étude pour le groupe traité à la dose de 60 unités/kg (n = 5) : diminution du volume de la rate de 18,4 (14,2, 35,1) en MN à 11,0 (8,3, 14,5) en MN; augmentation de l'hémoglobininémie de 11,1 (9,2, 11,3) g/dL à 11,7 (11,5, 12,9) g/dL; diminution du volume du foie de 2,1 (2,0, 2,3) en MN à 1,6 (1,5, 1,9) en MN; augmentation de la numération plaquettaire de 80 000 (79 000, 87 000)/mm³ à 131 000 (119 000, 215 000)/mm³.

En tout, 9 enfants ayant participé à l'étude clinique de 12 mois ont continué à recevoir Elelyso à l'insu au cours d'une étude de prolongation, ce qui portait la durée totale du traitement à 24 mois. Les données qui suivent représentent la variation [médiane (1^{er} quartile, 3^e quartile)] des paramètres cliniques entre le début et le 24^e mois de l'étude pour le groupe traité à la dose de 60 unités/kg (n = 5) : diminution du volume de la rate de 19,0 (8,3, 41,2) en MN; augmentation de l'hémoglobininémie de 2,5 (1,9, 3,0) g/dL; diminution du volume du foie de 0,8 (0,6, 1,1) en MN; et augmentation de la numération plaquettaire de 76 000 (67 000, 100 000)/mm³.

Outre les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, deux enfants ont reçu un diagnostic de maladie neuropathique et un autre présentait un génotype caractéristique de la maladie de Gaucher de type 3.

Étude clinique portant sur des patients pour qui l'imiglucérase a été remplacée par Elelyso

L'innocuité et l'efficacité d'Elelyso ont été évaluées chez 31 patients (26 adultes et 5 enfants) atteints de la maladie de Gaucher de type 1 pour qui l'imiglucérase a été remplacée par Elelyso. L'étude, multicentrique, sans insu, à un seul groupe de traitement et d'une durée de 9 mois, réunissait des patients qui avaient reçu de l'imiglucérase à des doses allant de 9,5 à 60 unités/kg toutes les deux semaines pendant au moins 2 ans. Les patients devaient présenter un tableau clinique stable et avoir pris une dose stable d'imiglucérase toutes les deux semaines pendant au moins 6 mois avant la sélection. Les patients étaient âgés de 6 à 66 ans (moyenne : 42 ans, enfants compris), et 55 % d'entre eux étaient de sexe masculin. Après l'arrêt du traitement par l'imiglucérase, le traitement par Elelyso était administré toutes les deux semaines selon un nombre d'unités égal à la dose antérieure d'imiglucérase. Au besoin, un réglage posologique était permis au cours de l'étude pour assurer la stabilité des paramètres cliniques (c'est-à-dire le volume de la rate, le volume du foie, la numération plaquettaire et l'hémoglobininémie).

Les valeurs moyennes (écart type) du volume des organes et des paramètres hématologiques sont demeurées stables pendant 9 mois de traitement par Elelyso. Au début de l'étude, le volume de la rate était de 5,2 (4,5) MN, le volume du foie était de 1,0 (0,3) MN, la numération plaquettaire était à

161 137 (73 387)/mm³, et l'hémoglobininémie se chiffrait à 13,5 (1,4) g/dL. Après 9 mois de traitement par Eleyso, le volume de la rate était de 4,8 (4,6) MN, le volume du foie était de 1,0 (0,2) MN, la numération plaquettaire était à 161 167 (80 820)/mm³, et l'hémoglobininémie se chiffrait à 13,4 (1,5) g/dL. La dose d'Eleyso n'a pas été modifiée chez 30 des 31 patients. La dose d'un patient a dû être augmentée à la semaine 24 (passant de 9,5 à 19 unités/kg) en raison d'une numération plaquettaire de 92 000/mm³ à la semaine 22; ce paramètre avait augmenté à 170 000 cellules/mm³ après 9 mois.

Au total, 18 des 26 adultes qui avaient participé à l'étude pendant les 9 mois ont poursuivi leur traitement par Eleyso pendant 27 autres mois (d'où un total de 36 mois de traitement) dans le cadre d'une étude de prolongation sans insu. Les paramètres cliniques (volume de la rate, volume du foie, numération plaquettaire et hémoglobininémie) sont restés stables; cependant, seuls 10 des 18 adultes ont reçu le traitement par Eleyso pendant 27 mois lors de l'étude de prolongation, et le volume de la rate et du foie a été évalué après 36 mois chez 7 patients seulement.

Ces paramètres cliniques sont restés stables chez 5 enfants qui avaient participé à l'étude clinique de 9 mois et ont poursuivi leur traitement en mode ouvert par Eleyso durant 24 autres mois.

Anticorps dirigés contre le médicament et efficacité

Des analyses sur la formation d'anticorps anti-taliglucérase alpha et sur ses répercussions cliniques éventuelles ont été effectuées à partir de la base de données du programme de développement clinique. On n'a pas mis en évidence de corrélation entre l'état sérologique du sujet et les paramètres pharmacocinétiques du produit. L'effet de la présence d'anticorps dirigés contre le médicament sur la réponse au traitement demeure obscur, car on n'a pu dégager de relation constante entre les quatre paramètres cliniques principaux et l'état sérologique des sujets; de fait, que les sujets soient porteurs ou non de tels anticorps, on a constaté une amélioration des paramètres cliniques. Bien qu'il ait été possible d'en maîtriser les manifestations cliniques, les réactions d'hypersensibilité (réunies, toutes causes confondues, de type 1 et à médiation immunitaire) ont été plus fréquentes chez les sujets porteurs d'anticorps anti-taliglucérase alpha produits en cours de traitement. Toutefois, faute d'une base de données plus vaste, il n'a pas été possible d'établir d'association claire entre l'état sérologique et le risque de réaction d'hypersensibilité.

Évaluation de l'incidence des anticorps neutralisants sur l'efficacité

Chez 30 de ces 31 adultes et enfants porteurs d'AAM dirigés contre la taliglucérase alpha, une recherche d'anticorps neutralisants a aussi été effectuée au cours des épreuves de liaison aux récepteurs du mannose et de mesure de l'activité enzymatique. Des anticorps neutralisants capables d'inhiber la liaison de la taliglucérase alpha aux récepteurs du mannose ont été détectés chez 19 (63 %) des 30 patients. Huit de ces 19 patients avaient aussi des anticorps neutralisants capables d'inhiber l'activité enzymatique de la taliglucérase alpha. La signification de ces observations est encore inconnue.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

La taliglucérase alpha s'administre par perfusion intraveineuse; conséquemment, elle se retrouve immédiatement en totalité dans la circulation, et les études de biodisponibilité sont sans objet pour ce médicament.

14.4 Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines administrées à des fins thérapeutiques, des anticorps anti-

médicament (AAM) dirigés contre Elelyso peuvent se former.

Au cours d'études cliniques menées auprès d'adultes n'ayant jamais reçu d'enzymothérapie substitutive, 17 (53 %) des 32 patients sont devenus porteurs d'AAM durant le traitement par Elelyso, et 2 autres (6 %) l'étaient déjà avant le traitement par Elelyso. Parmi les 17 patients devenus porteurs d'AAM pendant le traitement par Elelyso, 6 (35 %) ont manifesté des réactions d'hypersensibilité, et ces réactions répondaient aux critères d'anaphylaxie dans 2 cas. Deux des patients devenus porteurs d'AAM pendant le traitement par Elelyso ont abandonné le traitement à cause de réactions d'hypersensibilité, et ces réactions répondaient aux critères d'anaphylaxie dans 1 cas. Sur les 2 patients qui avaient déjà des AAM avant le traitement par Elelyso, 1 patient a manifesté une réaction d'hypersensibilité au cours de la première perfusion d'Elelyso et s'est retiré de l'étude. L'autre patient n'a pas manifesté de réaction d'hypersensibilité.

Au cours d'une étude clinique menée auprès d'enfants qui n'avaient jamais reçu d'enzymothérapie substitutive, 2 (22 %) des 9 patients sont devenus porteurs d'AAM pendant le traitement par Elelyso, et 1 des 9 enfants avait des AAM avant le traitement par Elelyso. Deux de ces 3 patients ont manifesté des réactions d'hypersensibilité et ont poursuivi leur traitement par Elelyso (1 patient était devenu porteur d'AAM durant le traitement et était devenu séronégatif à l'égard des AAM après la 12^e semaine, l'autre avait déjà des AAM au début de l'étude et est devenu séronégatif à l'égard des AAM après la 8^e semaine). Le troisième patient, qui était devenu porteur d'AAM au cours du traitement et qui est resté séropositif à l'égard des AAM jusqu'à la fin de l'étude (semaine 52), n'a pas manifesté de réaction d'hypersensibilité.

Au cours d'études cliniques qui réunissaient 31 patients (26 adultes et 5 enfants) passés de l'imiglucérase à Elelyso, 5 adultes (16 % des patients) sont devenus porteurs d'AAM pendant le traitement par Elelyso. Quatre autres patients (13 %, 2 adultes et 2 enfants) avaient des AAM au début de l'étude, mais sont devenus séronégatifs à l'égard des AAM après le passage à Elelyso; l'un des adultes de ce groupe est par la suite devenu porteur d'AAM dirigés contre Elelyso. Deux adultes (1 patient qui était devenu porteur d'AAM après le changement de traitement et 1 patient qui avait des AAM au début de l'étude) ont manifesté des réactions d'hypersensibilité. Ils ont tous deux poursuivi leur traitement par Elelyso.

Des AAM dirigés contre la taliglucérase alpha ont été détectés chez 31 adultes et enfants au total. Le lien entre les AAM et les réactions d'hypersensibilité demeure incertain. Il pourrait être utile de surveiller l'apparition d'AAM dirigés contre Elelyso chez les patients qui ont des AAM ou chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à Elelyso ou à d'autres agents d'enzymothérapie substitutive.

Chez 30 de ces 31 adultes et enfants porteurs d'AAM dirigés contre la taliglucérase alpha, une recherche d'anticorps neutralisants a aussi été effectuée au cours des épreuves de liaison aux récepteurs du mannose et de mesure de l'activité enzymatique. Des anticorps neutralisants capables d'inhiber la liaison de la taliglucérase alpha aux récepteurs du mannose ont été détectés chez 19 (63 %) des 30 patients. Huit de ces 19 patients avaient aussi des anticorps neutralisants capables d'inhiber l'activité enzymatique de la taliglucérase alpha. Vu la quantité limitée de données accumulées, il n'est pas possible d'établir de lien entre la présence d'anticorps neutralisants et la réponse au traitement par Elelyso.

Les résultats des épreuves d'immunogénicité dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode choisie, et peuvent être influencés par plusieurs facteurs : méthodologie de l'épreuve, manipulation des échantillons, moment de la collecte des échantillons, prise concomitante d'autres

médicaments et présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions valides en comparant l'incidence d'anticorps dirigés contre Eleyso à celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Les données non cliniques révèlent que l'homme n'est pas exposé à un risque particulier, d'après les études pharmacologiques d'innocuité, des études de toxicité comportant des doses uniques ou multiples et des études de toxicité pour la reproduction et le développement. L'incidence de la taliglucérase alpha sur le développement prénatal et postnatal n'a pas fait l'objet d'études.

Les études toxicologiques non cliniques visant à établir l'innocuité de la taliglucérase alpha comprenaient des études de toxicité de doses uniques chez la souris et le singe, des études de toxicité de doses multiples chez le ouistiti et le macaque de Buffon, ainsi que des études de reproduction chez le rat et le lapin. Dans tous les cas, la taliglucérase alpha a été administrée par voie intraveineuse, soit celle qui devait être employée en pratique clinique.

Toxicité d'une dose unique

L'injection intraveineuse d'un bolus unique de 1,8, 9 ou 18 mg/kg de taliglucérase alpha à des souris (mâles et femelles) n'a entraîné ni mortalité ni apparition de signes cliniques dus au produit à l'étude. On n'a relevé aucun effet sur le poids corporel. Un examen nécropsique macroscopique n'a pas révélé d'anomalie particulière. L'absence de toxicité systémique de la dose de 18 mg/kg a été confirmée lors d'une deuxième étude (qui ne respectait pas les bonnes pratiques de laboratoire) chez la souris, comme en ont témoigné les évaluations d'anatomopathologie clinique et d'histopathologie du foie, des reins et de la rate.

Toxicité de doses multiples

Les études comportant l'administration de doses multiples, réalisées chez le singe, supposaient l'injection de doses pouvant atteindre 5 fois la dose clinique maximale de taliglucérase alpha (60 unités/kg) en mg/m², et ce, durant 39 semaines ou moins à raison de deux fois par mois. Ce dernier schéma reproduisait le schéma thérapeutique clinique proposé et prenait en compte la prise chronique. Les études de toxicité de doses multiples de taliglucérase alpha n'ont mis en évidence aucun signe d'atteinte des organes cibles susceptibles d'être touchés lors du développement. Ces études prévoyaient également des évaluations de la tolérance locale et de l'immunogénicité.

Cancérogenèse et mutagenèse : Selon la ligne directrice ICH S6, des études de cancérogenèse et de mutagenèse ne s'imposaient pas pour la taliglucérase alpha. De plus, compte tenu de la nature protéinique du produit, de son action pharmacologique bien connue, des résultats de l'étude de toxicité de 39 semaines et des résultats cliniques obtenus à ce jour avec l'enzymothérapie substitutive dans le traitement de la maladie de Gaucher, il n'y avait pas lieu de craindre la cancérogenèse.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Afin de déterminer si la taliglucérase alpha risquait d'avoir des effets néfastes sur la reproduction et le développement, on a entrepris une étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce chez le rat de même que des études du

développement embryofœtal chez le rat et le lapin.

Au cours de l'étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, les mâles comme les femelles ont reçu des bolus de 11 ou de 55 mg/kg de taliglucérase alpha en injection lente tous les 3 ou 4 jours. La taliglucérase alpha n'a pas affecté la fécondité ni la capacité reproductrice. La seule observation notable a été l'œdème des membres/pattes et/ou de la face ou du museau à la dose de 55 mg/kg, au cours de l'examen réalisé de 30 à 90 minutes après l'administration.

La dose sans effet indésirable observable (DSEIO) a été établie à 55 mg/kg pour la reproduction et à 11 mg/kg pour la toxicité chez les parents.

Des études visant à évaluer les effets sur le développement embryofœtal ont été menées chez le rat et le lapin. Des rates gravides ont reçu des bolus de 11 et de 55 mg/kg de taliglucérase alpha en injection lente. La DSEIO a été établie à au moins 55 mg/kg pour le développement et à 11 mg/kg pour la toxicité maternelle. Des lapines gravides ont reçu des bolus de 5,6 et de 27,8 mg/kg de taliglucérase alpha en injection lente. Chez le rat, les effets sur la mère se limitaient à des signes cliniques (œdème des membres/pattes et/ou de la face ou du museau qui se résorbait entre les administrations) qui se manifestaient principalement les jours de l'injection, à la dose de 55 mg/kg. Aucun effet maternel en lien avec le produit à l'étude n'a été enregistré chez le lapin. La DSEIO s'établissait à au moins 27,8 mg/kg tant pour les effets sur le développement que pour la toxicité maternelle chez les lapines gravides.

Les DSEIO dans les deux études précitées sur le développement embryofœtal correspondent à 5 fois la dose maximale recommandée pour l'humain, soit 66 mg/m² (l'équivalent de 60 unités/kg).

Tolérance locale : Des modifications locales du point d'injection ont été observées au cours des études comportant l'administration de doses multiples. Parmi les changements microscopiques observés au point d'injection, on comptait surtout l'hémorragie et l'inflammation.

Autres études de toxicité : Afin d'évaluer les effets immunitaires possibles, on a étudié les anticorps produits dans une étude de 4 semaines chez le ouistiti, une étude de 4 semaines chez le macaque de Buffon et une étude de 39 semaines chez le macaque de Buffon. Aucun des anticorps décelés, toutes études confondues, n'était neutralisant. Le type de réaction des anticorps observé lors des études de toxicité comportant l'administration de doses multiples révèle que la taliglucérase alpha est peu susceptible d'être immunogène. Aucune tendance constante n'a été relevée quant à la dose, au sexe et au délai de réponse au traitement.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ELELYSO^{MD}**

Taliglucérase alpha

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

Pourquoi utilise-t-on Elelyso?

- Elelyso sert à remplacer une enzyme manquante chez les enfants et les adultes atteints de la maladie de Gaucher.

Comment Elelyso agit-il?

La maladie de Gaucher est un trouble génétique causé par l'absence ou le fonctionnement anormal d'une enzyme appelée *glucocérébrosidase*. Dans ces cas, une substance appelée *glucocérébroside* s'accumule dans les cellules du corps. L'accumulation de cette substance provoque les signes et les symptômes de la maladie de Gaucher.

Les signes de la maladie comprennent les suivants :

- augmentation de volume de la rate ou du foie;
- faible quantité de globules rouges dans le sang (anémie);
- tendance à saigner facilement à cause d'un nombre insuffisant de plaquettes dans le sang;
- atteinte des os.

Quels sont les ingrédients d'Elelyso?

Ingrédient médicamenteux : taliglucérase alfa

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique anhydre, mannitol, polysorbate 80 et citrate de sodium

Elelyso se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Elelyso à 200 unités se présente sous forme de poudre à dissoudre aux fins de perfusion. Elelyso est offert en fioles de 13,5 mL.

N'utilisez pas Elelyso dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à la taliglucérase alpha ou à l'un des composants du produit ou du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Elelyso, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez déjà subi une réaction liée à la perfusion ou une réaction allergique lors d'une autre enzymothérapie substitutive contre la maladie de Gaucher;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition ou dans celle de son contenant, ou si vous êtes allergique aux carottes;
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous allaitez.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les interactions possibles entre la taliglucérase alpha et d'autres substances n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Comment Elelyso s'administre-t-il?

Posologie habituelle

La dose est individualisée pour chaque patient. Elelyso doit être utilisé seulement sous la surveillance d'un professionnel de la santé. Si vous tolérez bien vos perfusions en clinique, votre médecin pourrait suggérer que les perfusions vous soient données à domicile par un professionnel de la santé.

Les doses initiales d'Elelyso vont de 30 unités/kg à 60 unités/kg de poids corporel.

Elelyso est administré toutes les deux semaines.

Surdose

On n'a signalé aucun cas de surdosage avec des doses de taliglucérase alpha de plus de 78 unités/kg.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité d'Elelyso, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Si vous avez sauté une perfusion d'Elelyso, veuillez communiquer avec votre médecin.

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

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

Comme tous les médicaments, Elelyso peut produire des effets secondaires chez certains patients.

La plupart des effets secondaires sont légers ou modérés et sont généralement associés à la perfusion, mais certains peuvent être graves et demander un traitement.

Les réactions indésirables les plus graves qui ont été observées sont des réactions allergiques. Si vous avez une réaction allergique après avoir reçu Elelyso, communiquez immédiatement avec votre médecin. Si une réaction allergique grave survient, il faut arrêter immédiatement le traitement par Elelyso. En cas de réaction allergique, le médecin ou l'infirmière pourrait poursuivre le traitement en ralentissant le débit de perfusion et/ou en vous administrant des médicaments comme des antihistaminiques, des antipyrétiques ou des corticostéroïdes. Un traitement préalable par des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes peut prévenir la survenue subséquente de telles réactions.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Céphalées		X	
Douleur abdominale		X	
Douleur aux extrémités ou aux articulations		X	
Fatigue		X	
Vomissements		X	
Maux de dos		X	
Démangeaison		X	
FRÉQUENT			
Réactions allergiques		X	
Étourdissements		X	
Bouffées vasomotrices		X	
Irritation de la gorge		X	
Nausées		X	
Rougeur		X	
Éruption cutanée		X	
Douleur aux os		X	
Réaction liée à la perfusion		X	
Douleur au point de perfusion		X	
Enflure		X	
Prise de poids		X	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez la fiole non entamée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Gardez la fiole dans son emballage en carton afin de la protéger de la lumière. N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration inscrite sur l'étiquette.

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

Pour en savoir plus sur ElELYso :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.pfizer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent dépliant a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 7 mars 2023