

FABRAZYME® (AGALSIDASE BÊTA) : TRAITEMENT À DOMICILE
GUIDE À L'ATTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ RESPONSABLES
DE LA PRISE EN CHARGE DE PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE FABRY

TABLE DES MATIERES

1. OBJECTIF	1
2. ÉVALUATION DE L'ELIGIBILITE AU TRAITEMENT A DOMICILE	1
3. CRITERES REQUIS ET ORGANISATION DU TRAITEMENT A DOMICILE	1
3.1. Le patient	1
3.2. Le médecin prescripteur	2
3.3. Le matériel	2
3.4. L'infirmier(-ère) à domicile	3
3.5. Prémédication et traitement d'urgence	3
3.6. Le Carnet de liaison	4
4. FORMATION CONCERNANT L'ADMINISTRATION DE FABRAZYME®	4
5. ADMINISTRATION DE FABRAZYME®	5
5.1 Prescription	5
5.2 Matériel	5
5.3 Préparation	6
5.4 Reconstitution de Fabrazyme®	7
5.5 Dilution	7
5.6 Remplissage de la tubulure pour perfusion	7
5.7 Insertion de l'aiguille dans la veine	8
5.8 Administration	8
5.9 Préparation de la perfusion de Fabrazyme® en cas d'utilisation d'une voie d'abord veineuse centrale	8
6. INFORMATIONS SUR LA TOLERANCE DE FABRAZYME®	9
7. NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES	9
8. RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES	10
9. ANNEXES	10

1. OBJECTIF

Le traitement par Fabrazyme® en perfusion est destiné à la prise en charge des patients présentant un diagnostic confirmé de la maladie de Fabry.

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques de Fabrazyme®. Il est destiné à vous apporter des recommandations pour la prise en charge des patients traités par Fabrazyme® à domicile. Il décrit en détail les différentes étapes de la mise en place du traitement à domicile : évaluation et sélection du patient, organisation des perfusions et formation du patient.

Le traitement à domicile est sous la responsabilité du médecin prescripteur. Ce dernier remettra le "guide à l'attention des patients" aux patients qu'il jugera éligibles à un traitement à domicile, en tenant compte des préférences du patient et de son état de santé.

2. ÉVALUATION DE L'ÉLIGIBILITÉ AU TRAITEMENT À DOMICILE

Avant de prendre toute disposition pour la mise en place du traitement à domicile, le médecin prescripteur devra déterminer si le patient satisfait aux critères énumérés ci-après :

- L'état du patient est jugé stable. Une évaluation médicale complète devra être réalisée avant toute mise en place de traitement à domicile.
- Le patient doit être traité depuis plusieurs mois en milieu hospitalier. Une bonne tolérance des perfusions, sans réaction associée à la perfusion (RAP), ou en présence de RAP mineures contrôlées par une prémédication, constitue une condition indispensable au traitement à domicile.
- Le patient doit avoir fait preuve d'une bonne observance du calendrier de perfusion.

3. CRITÈRES REQUIS ET ORGANISATION DU TRAITEMENT À DOMICILE

Pour les patients jugés éligibles au traitement à domicile sur la base des critères décrits ci-dessus, d'autres critères devront être considérés afin de s'assurer que les perfusions de Fabrazyme® pourront être réalisées en toute sécurité, fiabilité et efficacité au domicile du patient.

3.1. Le patient

Critères généraux

- Le patient et/ou la tierce personne doivent avoir reçu de la part du médecin prescripteur les informations nécessaires sur le traitement qui sera administré à domicile, les risques auxquels il est associé et l'assistance médicale mise à disposition, et doivent consentir à l'administration à domicile de ce traitement.
- Le patient et/ou la tierce personne doivent avoir compris ce qu'est la maladie de Fabry, être capables d'identifier des événements indésirables liés au traitement et comprendre la procédure à suivre le cas échéant.
- Le domicile doit être adapté à un traitement par perfusion ; cela implique notamment un environnement propre, l'électricité et l'eau courante, une ligne téléphonique, un réfrigérateur et être suffisamment spacieux pour stocker Fabrazyme® et le matériel de perfusion.

- Le patient doit avoir été informé que les perfusions devront toujours être administrées en présence d'une autre personne, à savoir l'infirmier(-ère) à domicile ou, si le patient a appris à s'auto-administrer le traitement, une tierce personne convenablement formée aux procédures de perfusion et à la gestion des RAP et des erreurs médicamenteuses (selon le médecin prescripteur ou l'infirmier(-ère) à domicile).

Critères médicaux

- Le patient doit, tant sur le plan physique que mental, être en mesure de recevoir des perfusions à domicile. La décision d'administrer Fabrazyme® à domicile relève de la responsabilité du médecin prescripteur.
- Le patient doit disposer d'une voie d'abord veineuse accessible. Il doit avoir été informé de prendre contact avec le médecin prescripteur en cas d'impossibilité à établir un accès veineux, ou si l'accès veineux est inefficace, pour convenir des mesures à prendre.

3.2. Le médecin prescripteur

- Le médecin prescripteur est responsable de l'initiation de toutes les démarches administratives autorisant les autres intervenants (patient et/ou soignant(s), infirmier(-ère) à domicile et pharmacie) à agir.
- Le médecin prescripteur est responsable de la détermination de la dose et du débit de perfusion. Le débit de perfusion de Fabrazyme® toléré par le patient lorsque celui-ci était traité en milieu hospitalier ne devra pas être modifié lors du passage à domicile à moins que cela ne soit nécessaire pour des raisons de tolérance. Toute modification apportée aux modalités d'administration de Fabrazyme® sera clairement documentée dans le Carnet de liaison (Annexe 3).
- Le traitement à domicile est sous la responsabilité du médecin prescripteur. Ce dernier remettra le « guide à l'attention des patients » aux patients qu'il jugera éligible à un traitement à domicile. Il est responsable de mettre en œuvre et de s'assurer régulièrement que les moyens nécessaires sont réunis pour garantir un traitement à domicile sécurisé.
- Une prémédication (ex : antihistaminiques, paracétamol, ibuprofène, corticostéroïdes) sera prescrite et notée dans le Carnet de liaison, si le patient en recevait une en milieu hospitalier. Ce traitement devra rester inchangé lors du passage à domicile sauf, si pour des raisons médicales le médecin prescripteur décide de le modifier.
- Un traitement d'urgence en cas de survenue de réactions graves/sévères à la perfusion, sera prescrit et noté dans le Carnet de liaison.
- Le médecin prescripteur s'assurera de l'existence d'un moyen de communication rapide et fiable afin de répondre en urgence si un avis médical immédiat s'avérait nécessaire.
- Le patient qui présenterait des événements indésirables devra immédiatement contacter le médecin prescripteur. Le médecin prescripteur jugera si les perfusions ultérieures devront être administrées en milieu hospitalier.

3.3. Le matériel

Le traitement ainsi que l'ensemble du matériel nécessaire à l'administration des perfusions

à domicile seront fournis par une structure d'hospitalisation à domicile, un prestataire de services et/ou l'hôpital/la pharmacie.

3.4. L'infirmier(-ère) à domicile

- L'infirmier(-ère) assurera, dans l'organisation du traitement à domicile, un rôle de coordination entre le médecin prescripteur et le patient et/ou la tierce personne et établira avec le prescripteur, le patient et/ou la tierce personne le degré d'assistance requis lors de l'administration du traitement.
- L'infirmier(-ère) est dûment formé(e) à l'administration de Fabrazyme® et est formé(e) aux événements indésirables susceptibles de survenir (y compris les événements indésirables graves tels que les réactions anaphylactoïdes) et aux actions à mettre en œuvre le cas échéant.
- L'infirmier(-ère) suivra scrupuleusement la procédure de préparation et d'administration de Fabrazyme®, telle que décrite dans ce guide.
- L'infirmier(-ère) respectera scrupuleusement la dose de Fabrazyme® et la vitesse de perfusion de Fabrazyme® prescrites, telles que spécifiées dans le Carnet de liaison (Annexe 3).
- L'infirmier(-ère) doit consigner chaque perfusion de Fabrazyme® dans le Carnet de liaison (Annexe 3).
- Le calendrier et le suivi des perfusions relèvent de la responsabilité du médecin prescripteur et de l'infirmier(-ère) à domicile.
- En cas de survenue d'une RAP, l'infirmier(-ère) devra interrompre la perfusion, téléphoner au médecin prescripteur et/ou appeler le numéro d'urgence indiqué dans le Carnet de liaison. Il/elle fera de même si une RAP survient peu après la fin de la perfusion. Toute RAP devra être notée dans le feuillet « Surveillance de la perfusion » du Carnet de liaison (Annexe 3).

3.5. Prémédication et traitement d'urgence

- Une prémédication appropriée sera prescrite si nécessaire. La prémédication que le patient recevait en milieu hospitalier devra rester inchangée lors du passage à domicile sauf, si pour des raisons médicales le médecin prescripteur jugeait utile de la modifier.
- Des médicaments d'urgence devront être disponibles, si nécessaire, en cas de RAP grave/sévère. Le médecin prescripteur formera de manière appropriée le patient et/ou la tierce personne à l'utilisation des médicaments d'urgence.
- Si, durant la perfusion le patient présente un événement indésirable, la perfusion sera immédiatement interrompue et le médecin prescripteur sera contacté pour avis. Il en va de même pour les événements indésirables survenant après la perfusion. Les perfusions ultérieures seront susceptibles de devoir être administrées en milieu hospitalier. Les événements indésirables, y compris les erreurs médicamenteuses, seront notifiés par le médecin au Centre Régional de Pharmacovigilance dont il dépend ainsi qu'au Service de Pharmacovigilance de Sanofi (voir section 7 « Notification des événements indésirables »).

3.6. Le Carnet de liaison

- Le Carnet de liaison est l'outil de communication pour l'ensemble des intervenants impliqués dans l'administration de Fabrazyme® à domicile.
- L'infirmier(-ère) à domicile, le patient et/ou la tierce personne renseignera(-ront) dans ce Carnet de liaison les constatations faites et mesures prises dès l'entretien initial ainsi que toute information pertinente pour les visites ultérieures.
- Les coordonnées des personnes à contacter seront indiquées et conservées à domicile dans le Carnet de liaison de manière à ce que le patient et/ou la tierce personne et l'infirmier(-ère) à domicile puisse en disposer.
- Le Carnet de liaison sera conservé au domicile du patient et mis à jour par l'infirmier(-ère) à domicile/le patient et/ou la tierce personne à chaque administration de Fabrazyme®.
- Lors de chaque visite à l'hôpital, le patient apportera avec lui le Carnet de liaison puis le rapportera chez lui.
- Dans le Carnet de liaison, le médecin prescripteur spécifiera clairement la dose, le volume de reconstitution, la vitesse de perfusion ainsi que tout changement. Il spécifiera clairement la procédure à suivre et les médicaments à administrer en cas de survenue de RAP grave/sévère. Les coordonnées du médecin prescripteur ainsi que le numéro d'urgence doivent figurer dans le feuillet « Fiche d'identification » du Carnet de liaison.

4. FORMATION CONCERNANT L'ADMINISTRATION DE FABRAZYME®

En principe, les premières instructions seront dispensées à l'hôpital et le degré d'assistance apportée au domicile de la part de l'infirmier(-ère) à domicile sera discuté et fera l'objet d'un accord entre le médecin prescripteur et le patient et/ou la tierce personne. Lors des premières perfusions au domicile du patient, l'intégralité de la procédure sera réalisée par l'infirmier(-ère) à domicile. Si par la suite le patient préfère effectuer ses perfusions lui-même, ou avec l'aide d'une tierce personne, les conditions ci-après devront être observées :

- L'infirmier(-ère) à domicile formera de manière appropriée le patient et/ou la tierce personne aux modalités de préparation et d'administration de la perfusion. Il expliquera l'ensemble de la procédure au patient et/ou à la tierce personne, ce qui inclut une formation à l'hygiène des mains, à la désinfection correcte et à une manipulation aseptique lors de la préparation de la perfusion.
- Lors des visites ultérieures, l'infirmier(-ère) à domicile sera présent(e) pour apporter son aide si nécessaire au patient et/ou à la tierce personne jusqu'à ce qu'ils soient capables d'accomplir l'ensemble de la procédure en toute confiance.
- La reconstitution et l'administration de Fabrazyme® se feront conformément aux procédures décrites à la rubrique 5 du présent document « Administration des perfusions de Fabrazyme® ».
- Si le patient a appris à s'auto-administrer le produit, la perfusion sera systématiquement réalisée en présence d'une tierce personne convenablement formée aux modalités d'administration des perfusions et de gestion des RAP et des erreurs médicamenteuses, selon le médecin prescripteur ou de l'infirmier(-ère) à domicile.

- En cas de survenue de RAP, la perfusion sera immédiatement interrompue et le patient et/ou la tierce personne contactera(-ront) le médecin prescripteur et/ou le numéro d'urgence indiqué dans le Carnet de liaison. Il en sera de même en cas de RAP survenant peu de temps après la fin de la perfusion.

5. ADMINISTRATION DE FABRAZYME®

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables, diluée avec une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9%, puis administrée par perfusion intraveineuse.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

5.1 Prescription

La dose de Fabrazyme® à administrer, le volume nécessaire à la reconstitution, la vitesse de perfusion, la prémédication, le traitement d'urgence à utiliser ainsi que toute adaptation seront déterminés par le médecin prescripteur. La prescription initiale ainsi que toute adaptation seront consignées dans le Carnet de liaison.

5.2 Matériel

Les médicaments et le matériel nécessaires au traitement à domicile sont les suivants et seront fournis sur prescription appropriée :

- flacons de Fabrazyme® (35 mg par flacon) à conserver au réfrigérateur à une température comprise entre +2 et +8°C ;
- matériel pour la reconstitution et la perfusion
 - eau pour préparations injectables (eau ppi) en ampoules de 10 ml pour la reconstitution de Fabrazyme® ;
 - 1 poche de solution injectable de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9% dont le volume est adapté à la dose à administrer ;
 - 1 poche de 50 ml de NaCl à 0,9% pour le rinçage de la ligne de perfusion avant et après administration de la perfusion ;
 - solution antiseptique type chlorhexidine à 0,5 % ;
 - nombre approprié de seringues de 10 et 50 ml, selon la dose de Fabrazyme® à administrer ;
 - aiguilles d'un diamètre ≤ 1 mm (ou \geq G20) ;
 - 1 aiguille à ailettes ou 1 cathéter veineux périphérique court ;
 - filtre en ligne de 0,2 μ m à faible fixation protéinique ;
 - set de perfusion (tubulure de perfusion ...) ;
 - bande micropore ;
 - compresses stériles alcoolisées ;
 - conteneur pour objets tranchants ;
 - solution hydroalcoolique pour le nettoyage des mains ;
 - un garrot ;
 - matériel supplémentaire en cas d'accès veineux central : héparine, aiguilles pour

- héparine, pansements, gants stériles ;
- prémédication (le cas échéant) ;
- traitement d'urgence.

5.3 Préparation

Recommandations pour l'infirmier(ière) à domicile et/ou le patient et/ou la tierce personne

1. Préparer une surface de travail propre et y déposer le matériel nécessaire.
2. Vérifier le nombre de flacons de Fabrazyme® nécessaires à la perfusion, selon la prescription et le poids du patient. Chaque flacon de Fabrazyme® est exclusivement à usage unique.
3. Trente minutes environ avant de procéder à la préparation, retirer le nombre requis de flacons de Fabrazyme® du réfrigérateur afin de les laisser revenir à température ambiante.
4. Vérifier la date de péremption mentionnée au bas de la boîte de flacons (ne pas utiliser Fabrazyme® si la date limite d'utilisation est passée).
5. Préparer le nombre de flacons nécessaire à 1 perfusion.

Remarque : le produit doit être utilisé immédiatement. Fabrazyme® ne peut pas être conservé sous forme reconstituée ou diluée pour une utilisation ultérieure.

5.4 Reconstitution de Fabrazyme®

Recommandations pour l'infirmier(ière) à domicile et/ou le patient et/ou la tierce personne

1. Retirer le capuchon du flacon de Fabrazyme®.
2. Désinfecter le bouchon en caoutchouc du flacon de Fabrazyme® avec une solution aseptique type chlorhexidine puis laisser sécher.
3. Ouvrir l'ampoule d'eau ppi.
4. Prélever le volume (ml) requis d'eau ppi dans la seringue.

Chaque flacon de Fabrazyme® 35 mg doit être reconstitué avec 7,2 mL d'eau ppi.

5. Reconstituer chaque flacon de Fabrazyme® en injectant lentement l'eau ppi sur la paroi interne de chaque flacon. Éviter toute injection directe d'eau ppi sur la poudre pour éviter la formation de mousse. Pour ce faire, injecter l'eau ppi au goutte à goutte le long de la paroi intérieure du flacon. Incliner le flacon et le remuer doucement par mouvement de rotation. Ne pas retourner, faire tourner, ni secouer le flacon.
6. Répéter l'opération pour chaque flacon de Fabrazyme®.
7. De petites bulles peuvent apparaître après le mélange.
8. Laisser la solution reposer quelques minutes afin de permettre la disparition de toute bulle et de garantir la reconstitution correcte de la poudre.
9. Après reconstitution, la solution de Fabrazyme® doit être inspectée visuellement. La solution reconstituée doit consister en un liquide transparent et incolore.
10. En présence de particules étrangères ou d'une coloration anormale du liquide, ne pas utiliser le produit et contacter l'infirmier(-ère) à domicile.
11. Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons pour

minimiser la formation de particules protéiniques dans le temps.

12. Tout produit non utilisé ou déchet devra être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

5.5 Dilution

Recommandations pour l'infirmier(ière) à domicile et/ou le patient et/ou la tierce personne

1. Désinfecter le capuchon/l'ouverture de la poche de solution de NaCl à 0,9 % en utilisant la chlorhexidine puis laisser sécher.

Le volume de la poche est à adapter à la dose à administrer :

Dose administrée (en mg)	Volume de la poche de NaCl à 0,9%
35	100 ml
70	250 ml
105	500 ml

2. Insérer l'aiguille dans le capuchon de la poche de perfusion et retirer lentement un volume de NaCl à 0,9 % égal au volume de solution de Fabrazyme® reconstituée à ajouter soit 7 ml par flacon entier à administrer. Par exemple, si le volume reconstitué prescrit est 14 ml, prélever 14 ml (2 x 7 ml) de la poche de solution de NaCl. Ne jamais prélever plus de la moitié du contenu de la poche de solution de NaCl.

3. Éliminer l'air de la poche de perfusion en le retirant au moyen d'une seringue de 50 ml.

4. Prélever lentement la solution reconstituée de chaque flacon jusqu'à atteindre le volume total requis pour la dose du patient. Ne pas utiliser d'aiguille à filtre afin d'éviter la formation de mousse.

5. Injecter ensuite lentement ce volume total de solution de Fabrazyme® reconstituée directement dans la solution de NaCl à 0,9 % contenue dans la poche.

6. Retourner doucement ou masser légèrement la poche de perfusion de façon à mélanger avec précaution cette solution de Fabrazyme® diluée. Ne pas secouer ni agiter de façon excessive la poche de perfusion.

7. La solution diluée sera administrée à travers un filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéinique.

5.6 Remplissage de la tubulure pour perfusion

Recommandations pour l'infirmier(ière) à domicile et/ou le patient et/ou la tierce personne

1. Retirer le dispositif de perfusion de son emballage puis le fermer à l'aide du clamp à molette. Connecter le filtre en ligne à la tubulure.

2. Raccorder la pointe de la tubulure à la poche de solution de NaCl à 0,9 % ne contenant pas de Fabrazyme® puis remplir la tubulure en maintenant la chambre compte-gouttes à l'envers puis en ouvrant le clamp.

3. Remplir la tubulure entière, éliminer toute bulle d'air et refermer le clamp à molette.

4. Raccorder la poche de perfusion contenant Fabrazyme® à la tubulure en Y. Maintenir le clamp fermé.

5.7 Insertion de l'aiguille dans la veine

Recommandations pour l'infirmier(ière) à domicile et/ou le patient et/ou la tierce personne

Remarques :

- en cas d'auto-perfusion, le patient/la tierce personne présente durant la séance de perfusion devra avoir été convenablement formée (par l'infirmier(-ère) à domicile ou le médecin prescripteur) à la technique d'insertion de l'aiguille.

- en cas d'impossibilité à établir un accès veineux, ou si l'accès veineux est inefficace, l'infirmier(ière) à domicile et/ou le patient et/ou la tierce personne devra contacter le médecin prescripteur afin de convenir des mesures à prendre.

1. Assurez-vous de disposer de quelques bandes adhésives prêtes à l'emploi et d'avoir à portée de main l'extrémité de départ de la tubulure de perfusion. Placer la chlorhexidine à proximité, ainsi que des compresses.
2. Sortez l'aiguille à ailettes ou le cathéter de son emballage.
3. Asseyez-vous et posez un bras sur la table (de préférence sur un linge propre).
4. Posez le garrot, désinfectez la zone prévue d'insertion de l'aiguille et laissez sécher.
5. Tendez bien la peau puis insérez l'aiguille (biseau vers le haut) légèrement inclinée à travers la peau puis dans la veine. Lorsque l'aiguille a pénétré la veine, un "trait" de sang est visible au début de la tubulure.
6. Insérez l'aiguille d'environ 0,5 cm environ dans la veine afin qu'elle ne ressorte pas immédiatement. Fixez l'aiguille à l'aide d'une bande adhésive. Raccorder la tubulure avec son filtre à l'aiguille.
7. Desserrez le garrot ; la tubulure se remplit alors de sang. Si cela n'est pas le cas, l'aiguille n'est pas positionnée correctement dans la veine. La procédure devra alors être répétée au moyen d'une nouvelle aiguille. Ouvrir le clamp de la solution de NaCl à 0,9 %.
8. Ajustez la vitesse de perfusion conformément à la prescription (Carnet de liaison, Annexe 3) et ouvrir la valve.

5.8 Administration

Recommandations pour l'infirmier(ière) à domicile et/ou le patient et/ou la tierce personne

- Pour des raisons d'asepsie et de stabilité, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation du produit avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Le produit dilué dans la solution de NaCl à 0,9 % restera chimiquement stable s'il est conservé pour une durée maximale de 24 h à une température comprise entre +2°C et +8°C et à l'abri de la lumière.
- La perfusion de Fabrazyme® une fois terminée, le système de perfusion doit être rincé avec la solution de NaCl à 0,9 % au même débit, puis l'aiguille sera retirée.

5.9 Préparation de la perfusion de Fabrazyme® en cas d'utilisation d'une voie d'abord veineuse centrale

Recommandations pour l'infirmier(ière) à domicile et/ou le patient et/ou la tierce personne

Si le patient dispose d'une voie d'abord veineuse centrale pour l'administration de Fabrazyme®, et si cela n'a pas déjà été fait lors des perfusions en milieu hospitalier, l'infirmier(-ère) à domicile montrera au patient et/ou à la tierce personne la manière d'entretenir la voie d'abord veineuse, afin de prévenir la formation de caillots, et l'utilisation d'une technique aseptique afin de le maintenir exempt de tout agent infectieux.

Le patient et/ou son(ses) soignant(s) sera(seront) informé(s) des mesures nécessaires suivantes :

- Lorsque le dispositif est utilisé, recouvrez la voie d'abord au moyen d'un pansement occlusif transparent. Aucun pansement n'est requis lorsqu'il n'est pas utilisé.
- Rincer le dispositif avec 5 ml de solution de NaCl à 0,9 % avant et après chaque utilisation.
- Appliquer les mesures nécessaires pour prévenir la formation de caillots après chaque utilisation.

6. INFORMATIONS SUR LA TOLERANCE DE FABRAZYME®

Des informations complètes sur le profil de tolérance de Fabrazyme® figurent en rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit (Annexe 1).

7. NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

Un événement indésirable (EI) se définit comme toute manifestation nocive d'ordre physique, psychologique ou comportementale observée chez un patient après qu'un médicament lui ait été administré, et dont la survenue n'est pas nécessairement imputable à ce traitement.

Un événement indésirable grave (EIG) se définit comme un EI présentant au moins une des caractéristiques suivantes :

- Entraîne le décès.
- Menace le pronostic vital (de manière immédiate)
- Nécessite l'hospitalisation du patient ou la prolongation d'une hospitalisation déjà en cours.
- Entraîne une invalidité/incapacité importante ou durable (difficultés substantielles d'une personne à mener à bien ses activités de la vie quotidienne).
- Se manifeste par une malformation congénitale.
- Est considéré comme un événement médical important (tout événement indésirable qui, sur la base d'un jugement médical approprié, peut mettre en danger le patient et peut nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale destinée à éviter qu'il n'évolue vers l'une des issues citées ci-avant).

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des évènements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>. Par ailleurs, nous vous invitons à signaler tout EI survenu durant l'utilisation de Fabrazyme® au Service de Pharmacovigilance de Sanofi:

- A l'aide du formulaire disponible en annexe 2 que vous pouvez nous adresser par fax (01 57 63 39 32) ou par courrier postal à l'adresse mentionnée sur le formulaire.)
- ou en nous contactant :

0 800 394 000  (métropole)

0 800 626 626  (DOM-TOM)

Si le patient se rend compte qu'une erreur a été commise lors de la préparation et/ou de l'administration du médicament, lui ou l'infirmier(-ère) à domicile devra en informer le médecin prescripteur afin que celui-ci détermine ce qu'il convient de faire. Toute erreur médicamenteuse fera, de la part du médecin prescripteur, l'objet d'une notification spontanée au Service de Pharmacovigilance de Sanofi.

8. RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES

Pour des informations complètes sur Fabrazyme®, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (Annexe 1). D'autres informations détaillées sur Fabrazyme® sont disponibles sur le site Web de l'Agence européenne des médicaments (EMA) (adresse: <http://www.ema.europa.eu>).

9. ANNEXES

- | | |
|----------|-----------------------------------------------------|
| Annexe 1 | Résumé des Caractéristiques du Produit Fabrazyme® |
| Annexe 2 | Formulaires de notification d'événement indésirable |
| Annexe 3 | Carnet de liaison |

ANNEXES

FABRAYZYME (ALGASIDASE BÊTA) : TRAITEMENT À DOMICILE GUIDE À L'ATTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ RESPONSABLES DE LA PRISE EN CHARGE DE PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE FABRY

TABLE DES MATIERES

ANNEXE 1 : Résumé des caractéristiques du Produit Fabrazyme®	12
ANNEXE 2 : Formulaire de notification d'évènement indésirable (3 exemplaires)	26
ANNEXE 3 : Carnet de liason	27

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fabrazyme 35 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Fabrazyme contient une valeur nominale de 35 mg d'agalsidase bêta. Après reconstitution avec 7,2 ml d'eau pour préparations injectables, chaque flacon de Fabrazyme contient 5 mg/ml (35 mg/7 ml) d'agalsidase bêta. La solution reconstituée doit être ensuite diluée (cf. section 6.6).

L'agalsidase bêta est une forme recombinante humaine d' α -galactosidase A, produite par la technique de l'ADN recombinant à l'aide d'une culture de cellules de mammifères extraites d'ovaire de hamster chinois (CHO). La séquence des aminoacides de la forme recombinante, ainsi que la séquence nucléotidique qui l'a encodée, sont identiques à la forme naturelle de l' α -galactosidase A.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre ou culot lyophilisé de couleur blanche à blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fabrazyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A). Fabrazyme est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 8 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Fabrazyme doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de la maladie de Fabry ou une autre maladie métabolique héréditaire.

Posologie

La dose recommandée de Fabrazyme est de 1 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse.

Des schémas posologiques à des doses plus faibles ont été utilisés dans des études cliniques. Dans l'une d'entre elles, menée chez des patients adultes masculins après une dose initiale de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 6 mois, une dose de 0,3 mg/kg toutes les 2 semaines a permis de maintenir l'élimination du GL-3 dans certains types de cellules chez certains patients. Néanmoins, la pertinence clinique à long terme de ces résultats n'a pas été établie (cf. section 5.1).

La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure) afin de minimiser l'éventuelle survenue de réactions liées à la perfusion. Une fois la tolérance du patient établie, la vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement pour les perfusions suivantes.

La perfusion de Fabrazyme à domicile peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions. La décision de passer à un traitement à domicile doit être prise après évaluation et recommandation par le médecin traitant. Les patients qui présentent des effets indésirables au cours de la perfusion à domicile doivent immédiatement interrompre la perfusion et contacter un professionnel de santé. Les perfusions suivantes devront avoir lieu en milieu hospitalier. La dose et le débit de perfusion doivent être conformes à la prescription et ne doivent pas être modifiés sans l'accord d'un professionnel de santé.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Sujets âgés

La tolérance et l'efficacité de Fabrazyme chez les patients de plus de 65 ans n'ont pas été établies et aucun schéma posologique ne peut être actuellement recommandé chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Fabrazyme chez les enfants âgés de 0 à 7 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubrique 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation de posologie ne peut être faite chez les enfants âgés de 5 à 7 ans. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de 0 à 4 ans. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les enfants de 8 à 16 ans.

Mode d'administration

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité (réaction anaphylactique) à la substance active ou à l'un des excipients cités à la rubrique 6.1 mettant en jeu le pronostic vital.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Immunogénicité

L'agalsidase bêta (r haGAL) étant une protéine recombinante, le développement

d'anticorps IgG est attendu chez les patients avec peu, voire pas d'activité enzymatique résiduelle. La majorité des patients a développé des anticorps IgG contre la r-haGAL, généralement dans les trois mois suivant la première perfusion de Fabrazyme. Au cours du temps, la majorité des patients séropositifs dans les essais cliniques a montré soit (chez 40 % des patients) une tendance à la baisse du titre des anticorps (basée sur une réduction du titre supérieure ou égale à 4 fois entre le pic et la dernière mesure), soit (chez 14 % des patients) une tolérance (aucun anticorps détectable confirmé par 2 dosages consécutifs par radioimmunoprécipitation (RIP)) ou (chez 35 % des patients) a présenté un plateau.

Réactions associées à la perfusion

Les patients ayant des anticorps contre la r haGAL présentent un plus grand risque de présenter des réactions associées à la perfusion (RAP), définies comme tout événement indésirable associé intervenant le jour de la perfusion. Ces patients doivent être traités avec précaution lors d'une nouvelle administration d'agalsidase bêta (voir rubrique 4.8). Le statut des anticorps doit être régulièrement surveillé.

Au cours des essais cliniques, soixante sept pour cent (67 %) des patients ont présenté au moins une réaction associée à la perfusion (voir rubrique 4.8). La fréquence des RAP a diminué au cours du temps. Les patients ayant eu des réactions associées à la perfusion légères ou modérées, lors du traitement à l'agalsidase bêta pendant les essais cliniques, ont continué le traitement après une réduction du débit de perfusion (~0,15 mg/min ; 10 mg/h) et/ou un prétraitement avec des antihistaminiques, du paracétamol, de l'ibuprofène et/ou des corticostéroïdes.

Hypersensibilité

Comme pour tout médicament protéinique administré par voie intraveineuse, des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles.

Un nombre limité de patients a connu des réactions semblant indiquer une hypersensibilité immédiate (Type I). Si des réactions sévères de type allergique ou anaphylactique se produisent, l'interruption immédiate de l'administration de Fabrazyme doit être envisagée et un traitement approprié initié. Les normes médicales actuelles de traitement d'urgence doivent être appliquées. Fabrazyme a été réadministré sous surveillance attentive chez les 6 patients qui ont été testés positifs aux anticorps IgE ou qui ont eu un test cutané positif à Fabrazyme lors d'un essai clinique. Dans cet essai, la réadministration initiale du médicament était à faible dose et à un débit de perfusion plus lent (la moitié de la dose thérapeutique et à 1/25 du débit standard initial recommandé). Une fois qu'un patient tolère la perfusion, la posologie peut être augmentée jusqu'à atteindre la dose thérapeutique de 1 mg/kg et le débit de perfusion peut être lentement augmenté selon un titrage croissant en fonction de la tolérance.

Patients atteints d'une pathologie rénale avancée

L'effet du traitement par Fabrazyme sur le rein peut être limité chez les patients atteints d'une insuffisance rénale avancée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction ni aucune étude du métabolisme in vitro n'ont été réalisées. Compte tenu de son métabolisme, il est improbable que l'agalsidase bêta présente une interaction médicamenteuse à médiation du cytochrome P450.

Fabrazyme ne doit pas être administré en association à la chloroquine, l'amiodarone, le monobenzonone ou la gentamicine, en raison d'un risque théorique d'inhibition de l'activité intracellulaire de l'agalactosidase A.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'agalsidase bêta chez la femme enceinte.

Les études animales n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects par rapport au développement embryonnaire/fœtal (voir rubrique 5.3.).

Fabrazyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

L'agalsidase bêta est susceptible d'être excrétée dans le lait. Aucune donnée n'étant disponible sur les effets chez les nouveau-nés de l'exposition à l'agalsidase bêta par l'intermédiaire du lait maternel, il est recommandé d'arrêter l'allaitement en cas d'utilisation de Fabrazyme.

Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer les effets potentiels de Fabrazyme sur les troubles de la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Fabrazyme peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines le jour de son administration en raison du risque d'étourdissement, de somnolence, de vertige et de syncope (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'agalsidase bêta (r hαGAL) étant une protéine recombinante, le développement d'anticorps IgG est attendu chez les patients présentant peu voire aucune activité enzymatique résiduelle. Les patients ayant des anticorps dirigés contre la r hαGAL présentent un plus grand risque de réaction associée à la perfusion (RAP). Un nombre limité de patients a présenté des réactions pouvant suggérer une hypersensibilité immédiate (Type I) (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables très fréquents sont les suivants : frissons, fièvre, sensation de froid, nausées, vomissements, céphalées et paresthésies. Soixante-sept pourcent (67 %) des patients ont présenté au moins une réaction associée à la perfusion. Des réactions

anaphylactoïdes ont été signalées depuis la commercialisation.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez un total de 168 patients (154 hommes et 14 femmes) traités avec au minimum une perfusion de Fabrazyme à la posologie de 1 mg/kg toutes les deux semaines et au maximum pendant 5 ans, sont classés dans le tableau ci-dessous en fonction des classes de systèmes d'organes affectées et de leur fréquence (très fréquents : $\geq 1/10$; fréquents : $\geq 1/100$ à $< 1/10$ et peu fréquents : $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Etant donné le faible effectif de la population traitée, un effet indésirable rapporté chez un seul patient est classé comme fréquent. Les effets indésirables signalés depuis la commercialisation sont également inclus dans le tableau ci-dessous, dans la catégorie de fréquence "indéterminée" (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables ont été principalement de sévérité légère à modérée.

Incidence des effets indésirables liés au traitement par Fabrazyme

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	-	rhino-pharyngite	rhinite	-
Affections du système immunitaire	-	-	-	réaction anaphylactoïde
Affections du système nerveux	céphalées, aresthésie	Etourdissements, somnolence, hypoesthésie, sensation de brûlure, léthargie, syncope	hyperesthésie, tremblements	-
Affections oculaires	-	augmentation de la sécrétion lacrymale	prurit, hyperémie oculaires	-
Affections de l'oreille et du labyrinthe	-	acouphènes, vertiges	gonflement auriculaire, otalgie	-
Affections cardiaques	-	tachycardie, palpitations, bradycardie	bradycardie sinusale	-
Affections vasculaires	-	bouffées vasomotrices, hypertension, pâleur, hypotension, bouffées de chaleur	froideur des extrémités	-

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	-	dyspnée, congestion nasale, constriction pharyngée, respiration sibilante, toux, dyspnée exacerbée	bronchospasme, douleur pharyngolaryngée, rhinorrhée, tachypnée, congestion des voies aériennes supérieures	hypoxie
Affections gastro-intestinales	nausées, vomissements	douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, gêne abdominale, gêne gastrique, hypoesthésie buccale, diarrhée	dyspepsie, dysphagie	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-	prurit, urticaire, rash, érythème, prurit généralisé, angioedème, rash maculopapuleux,	livedo reticularis, éruption cutanée érythémateuse, rash prurigineux, décoloration cutanée, gêne cutanée	vascularite leucocytoclastique
Affections musculo-squelettiques et affections du tissu conjonctif	-	douleur des extrémités, myalgie, dorsalgie, spasmes musculaires, arthralgie, tension musculaire, raideur musculo-squelettique	douleur musculo-squelettique	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	frissons, fièvre, sensation de froid	fatigue, gêne thoracique, sensation de chaleur, œdème périphérique, douleurs, asthénie, douleur thoracique, œdème de la face, hyperthermie	sensation de chaleur et de froid, syndrome grippal, douleur au site de perfusion, réaction au site de perfusion, thrombose au site d'injection, malaise, œdème	-
Investigations	-	-	-	diminution de la saturation en oxygène

Dans ce tableau, une fréquence $\geq 1\%$ est définie comme un effet apparaissant chez au moins deux patients. La terminologie des effets indésirables est fondée sur le Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Description de certains effets indésirables

Réactions associées à la perfusion

Les réactions associées à la perfusion les plus fréquemment rapportées ont été fièvre et frissons. D'autres symptômes ont inclus : dyspnée légère ou modérée, hypoxie (diminution de la saturation en oxygène), constriction du pharynx, gêne thoracique, bouffées vasomotrices, prurit, urticaire, œdème du visage, angioedème, rhinite, bronchospasme, tachypnée, respiration sibilante, hypertension, hypotension, tachycardie, palpitations, douleur abdominale, nausées, vomissements, douleurs liées à la perfusion dont douleur aux extrémités, myalgie, et céphalées.

Les réactions associées à la perfusion ont été contrôlées par une diminution du débit de perfusion, combinée à l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes. Soixante-sept pour cent (67%) des patients ont eu au moins une réaction associée à la perfusion. La fréquence de ces réactions a diminué au cours du temps. La majorité de ces réactions peuvent être attribuées à la formation d'anticorps IgG et/ou à l'activation du complément. Chez un nombre limité de patients, des anticorps IgE ont été mis en évidence (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Des informations limitées issues des essais cliniques suggèrent que le profil de sécurité du traitement par Fabrazyme dans la population pédiatrique, chez les patients âgés de 5-7 ans traités soit à la dose de 0,5 mg/kg toutes les 2 semaines, soit à la dose de 1,0 mg/kg toutes les 4 semaines, est comparable au profil de sécurité des patients (de plus de 7 ans) traités à la dose de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.anism.sante.fr.

4.9 Surdosage

Lors des essais cliniques, des doses allant jusqu'à 3 mg/kg de poids corporel ont été utilisées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits à visée digestive et métabolique, enzymes.

Code ATC : A16AB04.

Maladie de Fabry

La maladie de Fabry est une maladie évolutive héréditaire hétérogène et multisystémique, qui touche à la fois les hommes et les femmes. Elle se caractérise par un déficit en α -galactosidase. L'activité réduite ou nulle de l' α -galactosidase provoque une accumulation de GL-3 dans les lysosomes de nombreux types de cellules, dont les cellules endothéliales et parenchymateuses, ce qui finit par entraîner des détériorations cliniques mettant en jeu le pronostic vital du patient en raison des complications rénales, cardiaques et cérébrovasculaires.

Mécanisme d'action

L'objectif du traitement enzymatique substitutif est de rétablir un niveau d'activité enzymatique suffisant pour supprimer le substrat accumulé dans les tissus organiques afin de prévenir, de stabiliser ou d'inverser le déclin fonctionnel progressif de ces organes avant l'apparition de troubles irréversibles.

Après la perfusion intraveineuse, l'agalsidase bêta est rapidement éliminée de la circulation et captée par les cellules vasculaires endothéliales et parenchymateuses dans les lysosomes, probablement au travers des récepteurs du mannose-6 phosphate, du mannose et des asialoglycoprotéines.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité de Fabrazyme ont été évaluées dans deux études chez des enfants, une étude de recherche de dose, deux études contrôlées contre placebo en double aveugle et une étude d'extension en ouvert chez des patients hommes et femmes.

Dans le cadre de l'étude de recherche de dose, les effets de l'administration de 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg une fois toutes les 2 semaines et de 1,0 et 3,0 mg/kg une fois tous les 2 jours ont été évalués. Une réduction du taux de GL-3 a été observée au niveau du rein, du cœur, de la peau et du plasma à toutes les doses. L'élimination plasmatique du GL-3 s'est avérée liée à la dose administrée, mais de manière moins constante à la dose de 0,3 mg/kg. En outre, les réactions liées à la perfusion se sont également avérées liées à la dose administrée.

Dans le premier essai clinique contrôlé contre placebo, l'efficacité de Fabrazyme à éliminer le GL-3 de l'endothélium vasculaire du rein a été constatée après 20 semaines de traitement. Cette élimination a été obtenue chez 69 % (20/29) des patients traités par Fabrazyme, mais chez aucun des patients recevant le placebo ($p < 0,001$). Ce résultat a été corroboré par une réduction statistiquement significative des inclusions de GL-3 dans le rein, le cœur et la peau combinés, ainsi que dans chacun de ces organes, chez les patients traités par l'agalsidase bêta par rapport aux patients recevant le placebo ($p < 0,001$). Une élimination prolongée du GL-3 de l'endothélium vasculaire rénal sous traitement à l'agalsidase bêta a aussi été démontrée lors de l'extension de cet essai en ouvert. Cette élimination a été atteinte chez 47 des 49 patients (96 %) disposant d'informations au 6e mois, et chez 8 patients sur 8 (100 %) disposant d'informations à la fin de l'étude.

(jusqu'à un total de 5 années de traitement). L'élimination du GL-3 a aussi été obtenue dans plusieurs autres types de cellules rénales. Les concentrations plasmatiques de GL-3 ont été rapidement normalisées avec le traitement et sont restées normales jusqu'à 5 ans.

La fonction rénale, mesurée par le taux de filtration glomérulaire et la créatinine sérique, ainsi que la protéinurie, est restée stable chez la majorité des patients. Cependant, l'effet du traitement par Fabrazyme sur la fonction rénale a été limité chez certains patients présentant une maladie rénale avancée.

Bien qu'aucune étude spécifique n'ait été conduite pour évaluer l'effet sur les signes et symptômes neurologiques, les résultats indiquent aussi que les patients peuvent obtenir une réduction de la douleur et une qualité de vie améliorée lors d'un traitement enzymatique de substitution.

Une autre étude contrôlée contre placebo a été réalisée en double aveugle sur 82 patients pour déterminer si Fabrazyme réduisait le taux de survenue d'une affection rénale, cardiaque ou cérébrovasculaire ou de décès. Le taux des événements cliniques était nettement plus bas parmi les patients traités par Fabrazyme que parmi ceux traités par placebo (réduction du risque = 53 % de la population en intention de traiter ($p=0,0577$); réduction du risque = 61 % de la population traitée per-protocole ($p=0,0341$)). Ce résultat était identique pour les événements rénaux, cardiaques et cérébrovasculaires.

Les résultats de ces études indiquent que le traitement par Fabrazyme à la dose de 1 mg/kg toutes les deux semaines apporte un bénéfice clinique sur les principaux critères cliniques chez les patients présentant une maladie de Fabry de stade précoce ou avancé. En raison de la lente progression de cette affection, une détection et un traitement précoces s'avèrent primordiaux pour obtenir les meilleurs résultats.

Dans une étude supplémentaire, 21 patients masculins ont été recrutés en vue de suivre l'élimination du GL-3 dans les tissus rénaux et cutanés avec un schéma posologique alternatif. Après un traitement à 1 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 24 semaines, un schéma posologique de 0,3 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 18 mois a permis de maintenir l'élimination du GL-3 cellulaire dans l'endothélium capillaire du rein, dans d'autres types de cellules rénales et dans la peau (endothélium capillaire cutané superficiel) chez la majorité des patients. Toutefois, à la dose la plus faible, les anticorps IgG peuvent jouer un rôle vis-à-vis de l'élimination du GL-3 chez certains patients. Compte tenu des limites de l'étude (petit nombre de patients), il n'est pas possible de tirer de conclusion définitive concernant le schéma posologique d'entretien. Ces résultats suggèrent néanmoins qu'après une dose d'attaque initiale de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines, une dose de 0,3 mg/kg toutes les 2 semaines peut être suffisante pour maintenir l'élimination du GL-3 chez certains patients.

Dans le suivi post-commercialisation, des informations ont été recueillies auprès de patients ayant été traités à une dose initiale de 1 mg/kg toutes les 2 semaines puis à dose réduite pendant une période prolongée. Chez certains patients, l'aggravation de

certains des symptômes suivants a été spontanément rapportée : douleur, paresthésie et diarrhée, ainsi que des symptômes cardiaques, rénaux et des symptômes liés au système nerveux central. Ces symptômes sont compatibles avec une progression de la maladie de Fabry sous-jacente.

Population pédiatrique

Dans une étude pédiatrique en ouvert, seize patients atteints de la maladie de Fabry (14 garçons et 2 filles, âgés de 8 à 16 ans) ont été traités pendant un an à la dose de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines. L'élimination du GL-3 de l'endothélium vasculaire cutané superficiel a été obtenue chez tous les patients qui avaient une surcharge en GL-3 à l'inclusion. Les 2 filles avaient initialement peu ou pas de surcharge en GL-3 dans l'endothélium vasculaire cutané superficiel, ce qui rend cette conclusion applicable uniquement aux patients de sexe masculin.

Dans une autre étude pédiatrique sur 5 ans en ouvert, 31 patients masculins âgés de 5 à 18 ans ont été randomisés avant la survenue de tout évènement clinique affectant les organes majeurs et traités par Fabrazyme à la dose de 0,5 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 1,0 mg/kg toutes les 4 semaines. Les résultats étaient comparables entre les 2 groupes de traitement. Après l'inclusion, lors du traitement chez 19/27 patients ont terminé l'étude sans augmentation de dose, le taux des inclusions de GL-3 au sein de l'endothélium vasculaire cutané superficiel s'est réduit à zéro ou maintenu à zéro à chaque évaluation. Les biopsies rénales réalisées à l'inclusion et à 5 ans ont été obtenues dans un sous-groupe de 6 patients : chez tous les patients, le taux des inclusions de GL-3 de l'endothélium vasculaire a été réduit ou ramené à zéro mais une variabilité importante du taux de GL-3 des podocytes a été observée, avec une réduction chez 3 patients. Dix(10) patients satisfaisaient au critère d'augmentation de dose du protocole, deux (2) ont eu une augmentation de dose à la dose recommandée de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie intraveineuse d'agalsidase bêta chez des adultes à des doses de 0,3 mg, 1 mg et 3 mg/kg de poids corporel, les valeurs AUC ont augmenté plus que proportionnellement à la dose, en raison d'une diminution de l'élimination, démontrant ainsi une saturation de l'élimination. La demi-vie d'élimination s'est avérée liée à la dose administrée, avec des valeurs allant de 45 à 100 minutes.

Suite à l'administration par voie intraveineuse d'agalsidase bêta chez des adultes sur un temps de perfusion d'environ 300 minutes et à une dose de 1 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines, les concentrations plasmatiques maximales moyennes C_{max} étaient comprises entre 2000 et 3500 ng/ml ; tandis que la valeur AUC_∞ était comprise entre 370 et 780 µg.min/ml. Le V_{ss} était comprise entre 8.3 l et 40.8 l ; l'élimination plasmatique entre 119 et 345 ml/min et la demi-vie d'élimination moyenne entre 80 et 120 minutes.

L'agalsidase bêta est une protéine pour laquelle est attendu un métabolisme de

dégradation par hydrolyse peptidique. Par conséquent, il est improbable qu'une insuffisance hépatique affecte la pharmacocinétique de l'agalsidase bêta de manière cliniquement significative. L'élimination rénale de l'agalsidase bêta est considérée comme une voie mineure d'élimination.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de Fabrazyme a aussi été évaluée dans deux études pédiatriques. Dans une des deux études, 15 patients pédiatriques âgés de 8,5 à 16 ans et pesant entre 27,1 et 64,9 kg avec des données pharmacocinétiques disponibles, ont été traités à la dose de 1,0 mg/kg toutes les 2 semaines. Le poids n'a pas eu d'influence sur l'élimination de l'agalsidase bêta dans cette population. La clairance (CL) initiale était de 77 ml/min avec un volume de distribution à l'état d'équilibre (Vss de 2,6 l ; la demi-vie était de 55 min. Après la séroconversion d'IgG, la CL a diminué à 35 ml/min, le Vss a augmenté à 5,4 l et la demi-vie a augmenté à 240 min. La conséquence effective de ces variations après séroconversion a été une augmentation de 2 à 3 fois de l'exposition, en considérant les valeurs AUC et Cmax. Aucun problème inattendu de sécurité n'a été observé chez les patients ayant eu une exposition importante après séroconversion.

Dans une autre étude incluant 30 patients pédiatriques âgés de 5 à 18 ans avec des données pharmacocinétiques disponibles, traités selon deux 2 doses plus faibles à 0,5 mg/kg toutes les 2 semaines et à 1,0 mg/kg toutes les 4 semaines, la CL moyenne était respectivement de 4,6 et 2,3 ml/min/kg, la Vss moyenne était respectivement de 0,27 et 0,22 l/kg et la demi-vie d'élimination moyenne était respectivement de 88 et 107 minutes. Après une séroconversion à IgG, il n'y a pas eu de modification apparente dans la CL (resp. +24% et +6%), alors que la Vss était de 1,8 et 2,2 fois supérieure, avec un effet net d'une diminution légère de la Cmax (jusqu'à -34% et -11% resp.) et pas de modification de l'AUC (resp. -19% et -6%).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non-cliniques n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme, sur la base d'études pharmacologiques de tolérance et d'études de toxicité à dose unique, à doses répétées et de toxicité embryonnaire/fœtale. Aucune étude n'a été réalisée concernant les autres stades du développement. Aucun potentiel carcinogène et génotoxique n'est attendu.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol

Phosphate monosodique monohydraté

Phosphate disodique heptahydraté

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même perfusion.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Solutions reconstituées et diluées

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur est responsable, avant utilisation, de sa conservation en conditions d'utilisation. La solution reconstituée ne doit pas être conservée et doit être rapidement diluée, seule la solution diluée peut être conservée jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Fabrazyme 35 mg est fourni en flacons de 20 ml en verre transparent de Type I. La fermeture se compose d'un bouchon en butyle siliconé et d'un scellé en aluminium avec un opercule de type flip-off en plastique.

Présentations: 1, 5 et 10 flacons par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables, diluée dans une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %, puis administrée par perfusion intraveineuse. Utiliser une technique aseptique

Déterminer le nombre de flacons à reconstituer sur la base du poids du patient et prélever le nombre de flacons nécessaire du réfrigérateur afin de les laisser revenir à température ambiante (approximativement 30 minutes). Chaque flacon de Fabrazyme est exclusivement à usage unique.

Reconstitution

Reconstituer chaque flacon de Fabrazyme 35 mg avec 7,2 ml d'eau pour préparations injectables. Éviter tout impact puissant de l'eau pour préparations injectables sur la poudre et la formation de mousse. On y parvient par un lent ajout goutte à goutte d'eau pour préparations injectables le long de la paroi intérieure du flacon et non directement sur l'agglomérat lyophilisé. Rouler et incliner doucement chaque flacon. Ne pas retourner, faire tourner, ni secouer le flacon.

La solution reconstituée contient 5 mg d'agalsidase bêta par ml et apparaît comme une solution transparente et incolore. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 7,0. Avant toute dilution supplémentaire, inspecter visuellement la solution reconstituée dans chaque flacon pour mettre en évidence la présence de particule ou coloration anormale. Ne pas utiliser une solution présentant des particules ou une coloration anormale.

Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons pour minimiser la formation de particules protéiniques dans le temps.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Dilution

Avant d'ajouter le volume reconstitué de Fabrazyme nécessaire pour la posologie du patient, il est recommandé de retirer un volume égal de solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % de la poche de perfusion.

Éliminer l'air de la poche de perfusion pour minimiser l'interface air/liquide.

Prélever lentement 7,0 ml (équivalent à 35 mg) de solution reconstituée de chaque flacon jusqu'au volume total requis pour la dose du patient. Ne pas utiliser d'aiguille à filtre pour éviter la mousse.

Injecter ensuite lentement la solution reconstituée directement dans la solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % (et non dans une éventuelle poche d'air restante) jusqu'à une concentration finale comprise entre 0,05 mg/ml et 0,7 mg/ml. Établir le volume total de la solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour la perfusion (entre 50 et 500 ml) en fonction de la dose individuelle. Pour des doses inférieures à 35 mg, utiliser au minimum 50 ml ; pour des doses de 35 à 70 mg, utiliser au minimum 100 ml ; pour des doses de 70 à 100 mg, utiliser au minimum 250 ml et pour les doses supérieures à 100 mg, n'utiliser que 500 ml. Retourner doucement ou masser légèrement la poche de perfusion pour mélanger la solution diluée. Ne pas secouer ni agiter de façon excessive la poche de perfusion.

Administration

Il est recommandé d'administrer la solution diluée avec un filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéinique pour retenir les particules protéiniques, ce qui n'entraînera pas de perte d'activité de l'agalsidase bêta. La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure) afin de minimiser l'éventuelle survenue de réactions liées à la perfusion. Une fois la tolérance du patient établie, la vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement pour les perfusions suivantes.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/01/188/001 Fabrazyme 35 mg 1 flacon poudre pour solution à diluer pour perfusion

EU/1/01/188/002 Fabrazyme 35 mg 5 flacons poudre pour solution à diluer pour perfusion

EU/1/01/188/003 Fabrazyme 35 mg 10 flacons poudre pour solution à diluer pour perfusion

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03 août 2001

Date de renouvellement : 03 août 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Février 2018

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

Médicament(s) :

N° de dossier :



Recueil d'information de Pharmacovigilance

SANOFI-AVENTIS France – Direction Pharmacovigilance
82 avenue de Raspail 94255 GENTILLY
Tel : 01 57 63 37 28 / Fax : 01 57 63 39 32

1. Identification du patient							
Initiales (2 premières lettres du nom et du prénom) Nom <input type="text"/> <input type="text"/>		Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		Date de naissance jj/mm/aaaa/...../.....		Au moment de l'effet indésirable	
Prénom <input type="text"/> <input type="text"/>						Taille (m) <input type="text"/> , <input type="text"/>	
						Poids (kg) <input type="text"/> <input type="text"/>	
2. Antécédents, maladies concomitantes, allergies, facteurs de risque, etc...							
Grossesse en cours : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, date de début des dernières règles/...../..... Si oui, date prévue d'accouchement/...../.....				Tabac : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (cigarettes/jour:.....) Alcool : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (quantité/jour :.....) Autres facteurs de risque :			
3. Produits Concernés							
Nom commercial	Indication	Voie d'administration	Posologie	Date de début de traitement	Date de fin de traitement	Si poursuivi, à quelle posologie ?	
3a. Produits suspectés							
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
Uniquement pour le(s) produit(s) Sanofi suspecté(s) :							
n° lot (produit :): date péremption : n° lot (produit :): date péremption :			Administration précédente du/des produit(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez le(s)quel(s) et la tolérance :				
3b. Autres produits associés au moment de l'effet indésirable							
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
4. Effet(s) indésirable(s) et autres situations (surdosage, abus, erreur médicamenteuse, etc...)							
1.						Date de début	Date de fin
					/...../...../...../.....
Gravité : <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Décès* <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité / invalidité permanente <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale							
Evolution à ce jour : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Guérison complète <input type="checkbox"/> Séquelles <input type="checkbox"/> En cours d'amélioration <input type="checkbox"/> Inchangée <input type="checkbox"/> Aggravée <input type="checkbox"/> Décès*							
Si le(s) produit(s) suspecté(s) a (ont) été réintroduit(s), l'effet indésirable est-il réapparu ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Non applicable							
Précisez le(s) produit(s) réintroduit(s) et à quelle posologie :							
Relation causale avec le(s) produit(s) suspecté(s) : <input type="checkbox"/> Exclu <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Très probable							

2.		Date de début	Date de fin
	/...../...../...../.....
Gravité : <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Décès* <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité / invalidité permanente <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale			
Evolution à ce jour : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Guérison complète <input type="checkbox"/> Séquelles <input type="checkbox"/> En cours d'amélioration <input type="checkbox"/> Inchangée <input type="checkbox"/> Aggravée <input type="checkbox"/> Décès*			
Si le(s) produit(s) suspecté(s) a (ont) été réintroduit(s), l'effet indésirable est-il réapparu ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Non applicable			
<i>Précisez le(s) produit(s) réintroduit(s) et à quelle posologie :</i>			
Relation causale avec le(s) produit(s) suspecté(s) : <input type="checkbox"/> Exclu <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Très probable			
3.		Date de début	Date de fin
	/...../...../...../.....
Gravité : <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Décès* <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité / invalidité permanente <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale			
Evolution à ce jour : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Guérison complète <input type="checkbox"/> Séquelles <input type="checkbox"/> En cours d'amélioration <input type="checkbox"/> Inchangée <input type="checkbox"/> Aggravée <input type="checkbox"/> Décès*			
Si le(s) produit(s) suspecté(s) a (ont) été réintroduit(s), l'effet indésirable est-il réapparu ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Non applicable			
<i>Précisez le(s) produit(s) réintroduit(s) et à quelle posologie :</i>			
Relation causale avec le(s) produit(s) suspecté(s) : <input type="checkbox"/> Exclu <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Très probable			
*Si décès: Date/...../..... Autopsie: <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Si, oui résultats :			
5. Informations complémentaires sur l'effet indésirable (traitement, évolution, séquelles éventuelles...)			
6. Examens complémentaires jugés pertinents pour le diagnostic de l'effet indésirable (dates, résultats...)			
7. Vos coordonnées			
Adresse : Téléphone : E-mail : Avez-vous déclaré ce cas à un Centre régional de Pharmacovigilance ? <input type="checkbox"/> Oui (lequel :/...../.....) <input type="checkbox"/> Non		Cachet / Signature Date/...../.....	

Nous vous remercions de nous avoir apporté ces informations

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et, à ce titre, conformément à la loi n°78, 17 « informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.



Médicament(s) :

N° de dossier :



Recueil d'information de Pharmacovigilance

SANOFI-AVENTIS France – Direction Pharmacovigilance
82 avenue de Raspail 94255 GENTILLY
Tel : 01 57 63 37 28 / Fax : 01 57 63 39 32

1. Identification du patient							
Initiales (2 premières lettres du nom et du prénom) Nom <input type="text"/> <input type="text"/>		Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		Date de naissance jj/mm/aaaa/...../.....		Au moment de l'effet indésirable	
Prénom <input type="text"/> <input type="text"/>						Taille (m) <input type="text"/> , <input type="text"/>	
						Poids (kg) <input type="text"/>	
2. Antécédents, maladies concomitantes, allergies, facteurs de risque, etc...							
Grossesse en cours : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, date de début des dernières règles/...../..... Si oui, date prévue d'accouchement/...../.....				Tabac : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (cigarettes/jour:.....) Alcool : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (quantité/jour :.....) Autres facteurs de risque :			
3. Produits Concernés							
Nom commercial	Indication	Voie d'administration	Posologie	Date de début de traitement	Date de fin de traitement	Si poursuivi, à quelle posologie ?	
3a. Produits suspectés							
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
Uniquement pour le(s) produit(s) Sanofi suspecté(s) :							
n° lot (produit :): date péremption : n° lot (produit :): date péremption :			Administration précédente du/des produit(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez le(s)quel(s) et la tolérance :				
3b. Autres produits associés au moment de l'effet indésirable							
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
4. Effet(s) indésirable(s) et autres situations (surdosage, abus, erreur médicamenteuse, etc...)							
1.						Date de début	Date de fin
					/...../...../...../.....
Gravité : <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Décès* <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital permanent <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale <input type="checkbox"/> Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité / invalidité							
Evolution à ce jour : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Guérison complète <input type="checkbox"/> Séquelles <input type="checkbox"/> En cours d'amélioration <input type="checkbox"/> Inchangée <input type="checkbox"/> Aggravée <input type="checkbox"/> Décès*							
Si le(s) produit(s) suspecté(s) a (ont) été réintroduit(s), l'effet indésirable est-il réapparu ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Non applicable							
Précisez le(s) produit(s) réintroduit(s) et à quelle posologie :							
Relation causale avec le(s) produit(s) suspecté(s) : <input type="checkbox"/> Exclu <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Très probable							

2.		Date de début / /	Date de fin / /
Gravité : <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Décès* <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité / invalidité permanente <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale			
Evolution à ce jour : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Guérison complète <input type="checkbox"/> Séquelles <input type="checkbox"/> En cours d'amélioration <input type="checkbox"/> Inchangée <input type="checkbox"/> Aggravée <input type="checkbox"/> Décès*			
Si le(s) produit(s) suspecté(s) a (ont) été réintroduit(s), l'effet indésirable est-il réapparu ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Non applicable			
<i>Précisez le(s) produit(s) réintroduit(s) et à quelle posologie :</i>			
Relation causale avec le(s) produit(s) suspecté(s) : <input type="checkbox"/> Exclu <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Très probable			
3.		Date de début / /	Date de fin / /
Gravité : <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Décès* <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité / invalidité permanente <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale			
Evolution à ce jour : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Guérison complète <input type="checkbox"/> Séquelles <input type="checkbox"/> En cours d'amélioration <input type="checkbox"/> Inchangée <input type="checkbox"/> Aggravée <input type="checkbox"/> Décès*			
Si le(s) produit(s) suspecté(s) a (ont) été réintroduit(s), l'effet indésirable est-il réapparu ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Non applicable			
<i>Précisez le(s) produit(s) réintroduit(s) et à quelle posologie :</i>			
Relation causale avec le(s) produit(s) suspecté(s) : <input type="checkbox"/> Exclu <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Très probable			
*Si décès: Date / / Autopsie : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Si, oui résultats :			
5. Informations complémentaires sur l'effet indésirable (traitement, évolution, séquelles éventuelles...)			
6. Examens complémentaires jugés pertinents pour le diagnostic de l'effet indésirable (dates, résultats...)			
7. Vos coordonnées			
Adresse : Téléphone : E-mail : Avez-vous déclaré ce cas à un Centre régional de Pharmacovigilance ? <input type="checkbox"/> Oui (lequel :) <input type="checkbox"/> Non		Cachet / Signature Date / /	

Nous vous remercions de nous avoir apporté ces informations

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et, à ce titre, conformément à la loi n°78, 17 « informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.



Médicament(s) :

N° de dossier :



Recueil d'information de Pharmacovigilance

SANOFI-AVENTIS France – Direction Pharmacovigilance
82 avenue de Raspail 94255 GENTILLY
Tel : 01 57 63 37 28 / Fax : 01 57 63 39 32

1. Identification du patient							
Initiales (2 premières lettres du nom et du prénom) Nom <input type="text"/> <input type="text"/>		Sexe F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		Date de naissance jj/mm/aaaa/...../.....		Au moment de l'effet indésirable	
Prénom <input type="text"/> <input type="text"/>						Taille (m) <input type="text"/> , <input type="text"/>	
						Poids (kg) <input type="text"/> <input type="text"/>	
2. Antécédents, maladies concomitantes, allergies, facteurs de risque, etc...							
Grossesse en cours : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, date de début des dernières règles/...../..... Si oui, date prévue d'accouchement/...../.....				Tabac : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (cigarettes/jour:.....) Alcool : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui (quantité/jour :.....) Autres facteurs de risque :			
3. Produits Concernés							
Nom commercial	Indication	Voie d'administration	Posologie	Date de début de traitement	Date de fin de traitement	Si poursuivi, à quelle posologie ?	
3a. Produits suspectés							
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
Uniquement pour le(s) produit(s) Sanofi suspecté(s) :							
n° lot (produit :): date péremption : n° lot (produit :): date péremption :			Administration précédente du/des produit(s) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez le(s)quel(s) et la tolérance :				
3b. Autres produits associés au moment de l'effet indésirable							
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
			/...../...../...../.....		
4. Effet(s) indésirable(s) et autres situations (surdosage, abus, erreur médicamenteuse, etc...)							
1.						Date de début	Date de fin
					/...../...../...../.....
Gravité : <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Décès* <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital permanent <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale <input type="checkbox"/> Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité / invalidité							
Evolution à ce jour : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Guérison complète <input type="checkbox"/> Séquelles <input type="checkbox"/> En cours d'amélioration <input type="checkbox"/> Inchangée <input type="checkbox"/> Aggravée <input type="checkbox"/> Décès*							
Si le(s) produit(s) suspecté(s) a (ont) été réintroduit(s), l'effet indésirable est-il réapparu ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Non applicable							
Précisez le(s) produit(s) réintroduit(s) et à quelle posologie :							
Relation causale avec le(s) produit(s) suspecté(s) : <input type="checkbox"/> Exclu <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Très probable							

2.		Date de début / /	Date de fin / /
Gravité : <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Décès* <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité / invalidité permanente <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale			
Evolution à ce jour : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Guérison complète <input type="checkbox"/> Séquelles <input type="checkbox"/> En cours d'amélioration <input type="checkbox"/> Inchangée <input type="checkbox"/> Aggravée <input type="checkbox"/> Décès*			
Si le(s) produit(s) suspecté(s) a (ont) été réintroduit(s), l'effet indésirable est-il réapparu ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Non applicable			
<i>Précisez le(s) produit(s) réintroduit(s) et à quelle posologie :</i>			
Relation causale avec le(s) produit(s) suspecté(s) : <input type="checkbox"/> Exclu <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Très probable			
3.		Date de début / /	Date de fin / /
Gravité : <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Décès* <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité / invalidité permanente <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale			
Evolution à ce jour : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> Guérison complète <input type="checkbox"/> Séquelles <input type="checkbox"/> En cours d'amélioration <input type="checkbox"/> Inchangée <input type="checkbox"/> Aggravée <input type="checkbox"/> Décès*			
Si le(s) produit(s) suspecté(s) a (ont) été réintroduit(s), l'effet indésirable est-il réapparu ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/> Non applicable			
<i>Précisez le(s) produit(s) réintroduit(s) et à quelle posologie :</i>			
Relation causale avec le(s) produit(s) suspecté(s) : <input type="checkbox"/> Exclu <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> Possible <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Très probable			
*Si décès: Date / / Autopsie : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Si, oui résultats :			
5. Informations complémentaires sur l'effet indésirable (traitement, évolution, séquelles éventuelles...)			
6. Examens complémentaires jugés pertinents pour le diagnostic de l'effet indésirable (dates, résultats...)			
7. Vos coordonnées			
Adresse : Téléphone : E-mail : Avez-vous déclaré ce cas à un Centre régional de Pharmacovigilance ? <input type="checkbox"/> Oui (lequel :) <input type="checkbox"/> Non		Cachet / Signature Date / /	

Nous vous remercions de nous avoir apporté ces informations

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et, à ce titre, conformément à la loi n°78, 17 « informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.



**FABRAYZYME (ALGASIDASE BÊTA) : TRAITEMENT À DOMICILE
GUIDE À L'ATTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ RESPONSABLES
DE LA PRISE EN CHARGE DE PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE FABRY**

TABLE DES MATIERES

CARNET DE LIAISON DU PATIENT :

Fiche d'identification du patient	28
Fiche de suivi des perfusions	31

Date : □□/□□/□□□□

Fiche d'identification du patient

Identification du patient

Nom : Prénom :

Date de naissance : □□/□□/□□□□

Numéro de Sécurité Sociale : □□□□□□□□□□□□

Adresse :

Ville : Code postal :

Tél. (domicile) : Tél. (portable) :

Nom de la personne à prévenir si nécessaire :

Tél. (domicile) : Tél. (portable) :

Équipe soignante

Hôpital : Service :

Ville : Code postal :

Nom du médecin traitant :

Tél. :

Nom(s) de(s) infirmières : Tél. :

..... Tél. :

Nom du médecin généraliste :

Tél. :

Adresse :

Ville : Code postal :

Autre :

Tél. :

Adresse :

Ville : Code postal :

Traitement

Initiation du traitement :

Date d'initiation : / /

Poids du patient (kg) :

Dose totale par perfusion (en mg) : Nombre de flacon(s) par perfusion :

Prémédication :

Modification du traitement :

Date de la modification : / /

Poids du patient (kg) :

Dose totale par perfusion (en mg) : Nombre de flacon(s) par perfusion :

Prémédication :

Modification du traitement :

Date de la modification : / /

Poids du patient (kg) :

Dose totale par perfusion (en mg) : Nombre de flacon(s) par perfusion :

Prémédication :

Modification du traitement :

Date de la modification : / /

Poids du patient (kg) :

Dose totale par perfusion (en mg) : Nombre de flacon(s) par perfusion :

Prémédication :

Traitement à domicile

Date de mise au traitement à domicile : / /

Conduite à tenir en cas de réaction à la perfusion grave/sévère :

Remarques :

Allergie(s) connue(s) et commentaires

.....
.....
.....
.....

Surveillance de la perfusion de Fabrazyme®

Pour chaque lot utilisé, coller
ici l'étiquette autocollante
détachable du flacon

Pour chaque lot utilisé, coller
ici l'étiquette autocollante
détachable du flacon

Pour chaque lot utilisé, coller
ici l'étiquette autocollante
détachable du flacon

Nom et prénom du patient : Date : / /
 Perfusion n° : Poids (kg) : Posologie : Volume de perfusion (ml) :
 Prémédication éventuelle :

Nom de l'IDE : Prénom : Signature :
 Lieu de perfusion : Hôpital Domicile Autre (préciser) :
 Mode de perfusion : Pompe Autre (préciser) :
 Voie d'abord veineuse : Périphérique Centrale

Signes vitaux avant la perfusion :

(heures : minutes)	PAS/PAD	FC/min	T(°C)	FR/min
H				

Début de la perfusion (h/min) :

Signes vitaux pendant la perfusion :

Les signes vitaux doivent être relevés après chaque changement de débit.

(heures : minutes)	Débit (ml/h)	PAS/PAD	FC/min	T(°C)	FR/min
H					
H					
H					
H					
H					
H					
H					
H					

Fin de la perfusion (h/min) :

Signes vitaux en fin de perfusion :

(heures : minutes)	PAS/PAD	FC/min	T(°C)	FR/min
H				

Remarques sur le déroulement de la perfusion*:

.....

* en cas de réaction à la perfusion durant la perfusion, se reporter au chapitre tolérance.

