

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenpozyme 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Xenpozyme 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Xenpozyme 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 4 mg olipudase alfa*.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 0,60 mg natrium.

Xenpozyme 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Hvert hætteglas indeholder 20 mg olipudase alfa*.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 3,02 mg natrium.

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 4 mg olipudase alfa pr. ml. Hvert hætteglas skal fortyndes yderligere før brug (se pkt. 6.6).

*Olipudase alfa er en rekombinant, human, sur sphingomyelinase og er fremstillet ud fra CHO-celler (*Chinese hamster ovary cells*) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (pulver til koncentrat).
Hvidt til rødt lyofiliseret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xenpozyme er indiceret som enzymerstatningsterapi til behandling af manifestationer, der ikke omfatter centralnervesystemet (CNS), hos pædiatriske og voksne patienter med sur sphingomyelinase-mangel (*Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD*), type A/B eller type B.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Xenpozyme bør overvåges af en sundhedsperson med erfaring i håndtering af ASMD eller andre arvelige metaboliske sygdomme. Xenpozyme-infusion bør administreres af en sundhedsperson med adgang til passende medicinsk behandling til håndtering af potentielt alvorlige reaktioner, såsom alvorlige systemiske overfølsomhedsreaktioner.

Dosering

Olipudase alfas hurtige metabolisme af akkumuleret sphingomyelin (SM) medfører dannelsen af pro-inflammatoriske nedbrydningsprodukter, som kan inducere infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er) og/eller forbigående stigning af leverenzymmer.

Behandling med Xenpozyme skal altid påbegyndes ved hjælp af et dosiseskaleringsregime (se nedenfor) for at minimere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner, herunder akutfasereaktioner og stigninger i levertransaminaser. Alle instruktioner vedrørende dosering og administration (se nedenfor) og vedrørende tilberedning og håndtering (se pkt. 6.6) skal følges for at undgå risiko for overdosering (se pkt. 4.9). Bemærk, at dosiseskaleringen for pædiatriske patienter adskiller sig fra den for voksne. Ud over dosisoptrappingsregimet skal hver dosis administreres med en trinvis øgning af infusionshastigheden (se tabel 3 og 4).

For glemte doser, se også nedenfor. Hjemmeinfusion til patienter bør kun overvejes efter dosiseskaleringsfasen.

Xenpozyme-dosis er baseret på den faktiske kropsvægt for patienter med et BMI (*body mass index*) ≤ 30 eller på en optimal kropsvægt for patienter med et BMI > 30 (se afsnittet omhandlende patienter med et BMI > 30).

Voksne

Dosiseskaleringsfase

Den anbefalede startdosis af Xenpozyme er 0,1 mg/kg* til voksne (se også underafsnittet omhandlende glemte doser for yderligere vejledning) og dosis bør efterfølgende øges i henhold til dosiseskaleringsregimet, der er anført i tabel 1:

Tabel 1: Dosiseskaleringsregime hos voksne

Voksne patienter (≥ 18 år)	
Første dosis (dag 1/uge 0)	0,1 mg/kg*
Anden dosis (uge 2)	0,3 mg/kg*
Tredje dosis (uge 4)	0,3 mg/kg*
Fjerde dosis (uge 6)	0,6 mg/kg*
Femte dosis (uge 8)	0,6 mg/kg*
Sjette dosis (uge 10)	1 mg/kg*
Syvende dosis (uge 12)	2 mg/kg*
Ottende dosis (uge 14)	3 mg/kg* (anbefalet vedligeholdelsesdosis)

*Den faktiske kropsvægt anvendes hos patienter med et BMI ≤ 30 . Hos patienter med et BMI > 30 anvendes en optimal kropsvægt som beskrevet nedenfor.

Vedligeholdelsesfase

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af Xenpozyme er 3 mg/kg* hver 2. uge.

*Den faktiske kropsvægt anvendes hos patienter med et BMI ≤ 30 . *Hos patienter med et BMI > 30 anvendes en optimal kropsvægt som beskrevet nedenfor.

Pædiatrisk population

Dosiseskaleringsfase

Den anbefalede startdosis af Xenpozyme er 0,03 mg/kg* for pædiatriske patienter, og dosis bør efterfølgende øges i henhold til dosiseskaleringsregimet, der er anført i tabel 2:

Tabel 2: Dosiseskaleringsregime hos pædiatriske patienter

Pædiatriske patienter (0 til < 18 år)	
Første dosis (dag 1/uge 0)	0,03 mg/kg*
Anden dosis (uge 2)	0,1 mg/kg*
Tredje dosis (uge 4)	0,3 mg/kg*

Fjerde dosis (uge 6)	0,3 mg/kg*
Femte dosis (uge 8)	0,6 mg/kg*
Sjette dosis (uge 10)	0,6 mg/kg*
Syvende dosis (uge 12)	1 mg/kg*
Ottende dosis (uge 14)	2 mg/kg*
Niende dosis (uge 16)	3 mg/kg* (anbefalet vedligeholdelsesdosis)

*Den faktiske kropsvægt anvendes hos patienter med et BMI ≤ 30 . Hos patienter med et BMI > 30 anvendes en optimal kropsvægt som beskrevet nedenfor.

Vedligeholdelsesfase

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis af Xenpozyme er 3 mg/kg* hver 2. uge.

*Den faktiske kropsvægt anvendes hos patienter med et BMI ≤ 30 . Hos patienter med et BMI > 30 anvendes en optimal kropsvægt som beskrevet nedenfor.

Patienter med BMI > 30

Hos voksne og pædiatriske patienter med et BMI > 30 estimeres den kropsvægt, der bruges til at beregne dosis af Xenpozyme, ved hjælp af følgende metode (til dosiseskalering og vedligeholdelsesfaser).

Kropsvægt (kg), der skal bruges til beregning af dosis = $30 \times (\text{faktisk højde i m})^2$

Eksempel:

Til en patient med:

BMI på 38

kropsvægt på 110 kg

højde på 1,7 m

Den dosis, der skal administreres, vil blive beregnet ved brug af en kropsvægt på $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Glemte doser

En dosis betragtes som glemt, når den ikke administreres inden for 3 dage efter den planlagte dato. Når en dosis af Xenpozyme glemmes, skal den næste dosis administreres hurtigst muligt som beskrevet nedenfor. Derefter bør administrationerne planlægges hver 2. uge fra datoen for den seneste administration.

Under dosiseskaleringsfasen

- Hvis der glemmes 1 infusion: Den senest tolererede dosis bør administreres, før dosiseskalering genoptages i henhold til regimet hos voksne (tabel 1) eller hos pædiatriske patienter (tabel 2).
- Hvis der glemmes 2 på hinanden følgende infusioner: Der bør administreres 1 dosis, der er et niveau lavere end den senest tolererede dosis (ved brug af en minimumsdosis på 0,3 mg/kg), før dosiseskalering genoptages i henhold til tabel 1 eller tabel 2.
- Hvis der glemmes 3 eller flere på hinanden følgende infusioner: Dosiseskalering bør genoptages ved 0,3 mg/kg i henhold til tabel 1 eller tabel 2. Ved den næste planlagte infusion efter en glemt dosis, hvis den administrerede dosis er 0,3 eller 0,6 mg/kg, bør denne dosis administreres to gange i henhold til tabel 1 eller tabel 2.

Under vedligeholdelsesfasen

- Hvis der glemmes 1 vedligeholdelsesinfusion: Vedligeholdelsesdosis bør administreres og behandlingsplanen tilpasses i overensstemmelse hermed.
- Hvis der glemmes 2 på hinanden følgende vedligeholdelsesinfusioner: Der bør administreres 1 dosis under vedligeholdelsesdosis (dvs. 2 mg/kg). Derefter skal vedligeholdelsesdosis (3 mg/kg) hver 2. uge administreres ved efterfølgende infusioner.
- Hvis der glemmes 3 eller flere på hinanden følgende vedligeholdelsesinfusioner: Dosiseskalering bør genoptages ved 0,3 mg/kg i henhold til tabel 1 eller tabel 2.

Overvågning af transaminaseniveau

Der bør indhentes transaminaseniveauer (alaninaminotransferase [ALAT] og aspartataminotransferase [ASAT]), før behandlingen med Xenpozyme påbegyndes, og disse bør overvåges under enhver doseskaleringfase (se pkt. 4.4). Hvis transaminaseniveauet før infusionen er forhøjet over *baseline* og > 2 gange den øvre normalgrænse (*upper limit of normal*, ULN), kan Xenpozyme-dosis justeres (foregående dosis gentages eller reduceres), eller behandlingen kan pauseres midlertidigt i henhold til graden af transaminaseforhøjelse. Hvis en patient har behov for dosisjustering eller afbrydelse af behandlingen, bør genoptagelse af behandlingen følge doseskaleringsregimet, som er beskrevet i tabel 1 og tabel 2 for henholdsvis voksne og pædiatriske patienter, og anbefalingerne i tilfælde af glemte doser (se afsnittet om glemte doser).

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter på 65 år eller derover (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Xenpozyme er kun til intravenøs anvendelse. Infusioner bør administreres trinvist, helst ved brug af en infusionspumpe.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Efter rekonstitution og fortynding administreres opløsningen som en intravenøs infusion. Infusionshastighederne må kun øges trinvist under infusionen ved fravær af infusionsrelaterede reaktioner (i tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner, se pkt. 4.4). Infusionshastigheden og infusionsvarigheden (+/- 5 min) for hvert infusionstrin er udspecificeret i tabel 3 og tabel 4.

Når infusionshastigheden i tabel 3 og 4 bestemmes, skal dosisniveauet fra doseskaleringsregimet, som findes i enten tabel 1 (voksne) eller tabel 2 (pædiatriske patienter), anvendes.

Tabel 3: Infusionshastigheder og infusionsvarighed hos voksne patienter

Dosis* (mg/kg)	Infusionshastighed Infusionsvarighed				Cirka infusionsvarighed
	trin 1	trin 2	trin 3	trin 4	
0,1	20 ml/t i 20 min.	60 ml/t i 15 min.	NA	NA	35 min.
0,3 til 3	3,33 ml/t i 20 min.	10 ml/t i 20 min.	20 ml/t i 20 min.	33,33 ml/t i 160 min.	220 min.

t: time; min.: minut; NA: Ikke relevant

*Dosisniveau fra doseskaleringsregimet i tabel 1

Tabel 4: Infusionshastigheder og infusionsvarighed hos pædiatriske patienter

Dosis* (mg/kg)	Infusionshastighed Infusionsvarighed				Cirka infusions- varighed
	trin 1	trin 2	trin 3	trin 4	

0,03	0,1 mg/kg/t under hele infusionen	NA	NA	NA	18 min.
0,1	0,1 mg/kg/t i 20 min.	0,3 mg/kg/t fremefter	NA	NA	35 min.
0,3	0,1 mg/kg/t i 20 min.	0,3 mg/kg/t i 20 min.	0,6 mg/kg/t fremefter	NA	60 min.
0,6	0,1 mg/kg/t i 20 min.	0,3 mg/kg/t i 20 min.	0,6 mg/kg/t i 20 min.	1 mg/kg/t fremefter	80 min.
1					100 min.
2					160 min.
3					220 min.

t: time; min.: minut; NA: Ikke relevant

*Dosisniveau fra dosiseskaleringsregimet i tabel 2

Tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er), såsom hovedpine, urticaria, pyreksi, kvalme og opkastning, og andre tegn eller symptomer på overfølsomhed bør overvåges under infusionen. Afhængigt af symptomernes sværhedsgrad kan infusionshastigheden nedsættes eller infusionen kan pauseres eller seponeres, og passende medicinsk behandling påbegyndes efter behov.

I tilfælde af alvorlig overfølsomhed og/eller anafylaktisk reaktion skal behandlingen med Xenpozyme omgående seponeres (se pkt. 4.4).

Når infusionen er afsluttet (når sprøjten eller infusionsposen er tom), skal infusionsslangen skylles med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion ved samme infusionshastighed som den, der blev brugt under den sidste del af infusionen.

Hjemmeinfusion under vedligeholdelsesfasen

Hjemmeinfusion under tilsyn af en sundhedsperson kan overvejes til patienter, der får vedligeholdelsesdosis, og som tåler deres infusioner godt. Beslutningen om at skifte patienter til hjemmeinfusion bør træffes efter evaluering og anbefaling foretaget af den ordinerende læge. Passende medicinsk behandling, herunder personale, der er oplært i nødforanstaltninger, bør være let tilgængelig, når Xenpozyme administreres. Hvis der forekommer anafylaktiske reaktioner eller andre akutte reaktioner, skal Xenpozyme-infusionen omgående seponeres, og der påbegyndes passende medicinsk behandling og søges lægehjælp. Hvis der forekommer alvorlige overfølsomhedsreaktioner, bør efterfølgende infusioner kun udføres i omgivelser, hvor der er genoplivningsudstyr og -behandling til rådighed. Dosis og infusionshastigheder bør forblive konstante under hjemmebehandling, og bør ikke ændres medmindre det sker under tilsyn af den ordinerende læge. I tilfælde af glemte doser eller forsinket infusion bør den ordinerende læge kontaktes.

4.3 Kontraindikationer

Livstruende overfølsomhed (anafylaktisk reaktion) over for olipudase alfa eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede lægemiddels navn og batchnummer tydeligt registreres.

Fravær af overførsel via blod-hjerne-barrieren

Det forventes ikke, at Xenpozyme krydser blod-hjerne-barrieren eller modulerer CNS-manifestationerne af sygdommen.

Infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er)

IAR'er forekom hos ca. 58 % af patienterne, der blev behandlet med Xenpozyme i kliniske studier. Disse IAR'er omfattede overfølsomhedsreaktioner og akutfasereaktioner (se pkt. 4.8). De hyppigste IAR'er var hovedpine, urticaria, pyreksi, kvalme og opkastning (se pkt. 4.8). IAR'er forekom typisk mellem tidspunktet for infusionen og op til 24 timer efter infusionen var afsluttet.

Der er forekommet alvorlige bivirkninger, herunder dødsfald, efter overdosering under dosiseskaleringsfasen (se pkt. 4.2 og 4.9).

Overfølsomhed/anafylaksi

Der er blevet rapporteret overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, hos patienter behandlet med Xenpozyme (se pkt. 4.8). I kliniske studier forekom der overfølsomhedsreaktioner hos 7 (17,5 %) voksne og 9 (45 %) pædiatriske patienter, herunder en pædiatrisk patient, som oplevede anafylaksi.

Håndtering

Patienterne bør observeres nøje under infusionen og i et passende tidsrum efter infusionen baseret på klinisk vurdering. Patienterne skal informeres om de mulige symptomer på overfølsomhed/anafylaksi og instrueres i omgående at søge lægehjælp, hvis der forekommer symptomer. Håndtering af IAR'er bør baseres på sværhedsgraden af tegnene og symptomerne og kan omfatte midlertidig afbrydelse af Xenpozyme-infusionen, nedsættelse af infusionshastigheden og/eller passende medicinsk behandling.

Hvis der forekommer alvorlig overfølsomhed eller anafylaksi, skal Xenpozyme omgående seponeres, og der bør påbegyndes passende medicinsk behandling. Patienten, som oplevede anafylaksi i det kliniske studie, gennemgik et skræddersyet desensibiliseringsregime, der gjorde det muligt for patienten at genoptage langtidsbehandling med Xenpozyme ved den anbefalede vedligeholdelsesdosis. Den ordinerende læge bør evaluere risiciene og fordelene ved at genoptage administration af Xenpozyme efter anafylaksi eller en alvorlig overfølsomhedsreaktion. Hvis det overvejes at genoptage administration af Xenpozyme efter anafylaksi, skal den ordinerende læge kontakte den lokale Sanofi-repræsentant for at få råd om optagelse af administrationen. Der bør udvises stor forsigtighed hos sådanne patienter, og der skal være passende genoplivningsudstyr og -behandling til rådighed, når administration med Xenpozyme genoptages.

Hvis der forekommer milde eller moderate IAR'er, kan infusionshastigheden nedsættes eller stoppes midlertidigt, varigheden af hvert trin ved en individuel infusion kan øges og/eller dosis af Xenpozyme kan reduceres. Hvis en patient har behov for en dosisreduktion, bør genoptagelse følge dosiseskaleringen, der er beskrevet i tabel 1 og tabel 2 for henholdsvis voksne og pædiatriske patienter (se pkt. 4.2).

Patienter kan forbehandles med antihistaminer, antipyretika og/eller glukokortikoider for at forebygge eller reducere forekomsten af allergiske reaktioner.

Immunogenicitet

Der blev rapporteret om behandlingsfremkaldte antistoffer mod lægemidlet (*anti-drug antibodies*, ADA) hos voksne og pædiatriske patienter under de kliniske studier (se pkt. 4.8). IAR'er og overfølsomhedsreaktioner kan forekomme uafhængigt af udviklingen af ADA. Hovedparten af IAR'er og overfølsomhedsreaktionerne var milde eller moderate og blev behandlet med klinisk standardpraksis.

Det kan overvejes at udføre en IgE-ADA-test hos patienter, der oplevede en alvorlig overfølsomhedsreaktion over for olipudase alfa.

Selvom der ikke blev rapporteret om virkningstab i de kliniske studier, kan det alligevel overvejes at foretage en IgG-ADA-test i tilfælde af, at behandlingsresponsen nedsættes.

Forbigående forhøjelse af transaminaser

Der blev rapporteret forbigående forhøjelse af transaminaser (ALAT eller ASAT), hvilket forekom inden for 24 til 48 timer efter infusionerne under dosiseskaleringsfasen med Xenpozyme i kliniske studier (se pkt. 4.8). Disse forhøjede transaminaseniveauer vendte sædvanligvis tilbage til de niveauer, der blev observeret før infusionen med Xenpozyme, på tidspunktet for den næste planlagte infusion.

Transaminaseniveauerne (ALAT og ASAT) bør indhentes inden for 1 måned før påbegyndelse af behandlingen med Xenpozyme (se pkt. 4.2). Transaminaseniveauerne bør indhentes inden for 72 timer før den næste planlagte Xenpozyme-infusion under dosiseskalering eller ved genoptagelse af behandlingen efter glemte doser. Hvis transaminaseniveauet er > 2 gange ULN under dosiseskalering, enten ved *baseline* eller før infusionen, skal der indhentes yderligere transaminaseniveauer inden for 72 timer efter afslutning af infusionen. Hvis transaminaseniveauerne før infusionen er forhøjede over *baseline* og > 2 gange ULN, kan dosis af Xenpozyme justeres (foregående dosis gentages eller reduceres), eller behandlingen kan pauseres midlertidigt i henhold til graden af transaminaseforhøjelse (se pkt. 4.2).

Når den anbefalede vedligeholdelsesdosis er nået, kan der udføres transaminase-test som en del af den rutinemæssige kliniske håndtering af ASMD.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 0,60 mg natrium pr. 4 mg hætteglas eller 3,02 mg natrium pr. 20 mg hætteglas, svarende til henholdsvis 0,03 % og 0,15 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen eller en ung og henholdsvis ≤ 0,08 % og ≤ 0,38 % af det maksimalt acceptable daglige indtag af natrium for børn under 16 år.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Da olipudase alfa er et rekombinant humant protein, forventes der ingen cytokrom P450-medierede interaktioner med andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Det anbefales, at kvinder i den fertile alder anvender sikker kontraception under behandling og i 14 dage efter den sidste dosis, hvis Xenpozyme bliver seponeret.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelsen af olipudase alfa til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt 5.3). Xenpozyme bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, medmindre de potentielle fordele for moderen opvejer de potentielle risici, herunder dem for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om olipudase alfa udskilles i human mælk. Olipudase alfa blev påvist i mælken hos diegivende mus (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Xenpozyme seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige humane data vedrørende indvirkningen af olipudase alfa på fertiliteten hos mænd og kvinder. Data fra dyr indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Xenpozyme kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad, da der er rapporteret om hypotension i kliniske studier (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Alvorlige bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med Xenpozyme omfattede en hændelse med ekstrasystoler i kontekst med en anamnese med kardiomyopati hos 1 (2,5 %) voksen patient, og anafylaktisk reaktion, urticaria, udslæt, overfølsomhed og forhøjelse af alanin-aminotransferaseniveauet, hver af disse hændelser forekom hos 1 (5 %) pædiatrisk patient. Hyppigheden af alvorlige overfølsomhedsrelaterede IAR'er var højere hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var hovedpine (31,7 %), pyreksi (25 %), urticaria (21,7 %), kvalme (20 %), opkastning (16,7 %), abdominalsmerter (15 %), myalgi (11,7 %), pruritus (10 %) og forhøjet C-reaktivt protein (10 %).

Tabel over bivirkninger

Den samlede sikkerhedsanalyse fra 4 kliniske studier (et tolerabilitetsstudie hos voksne patienter, ASCEND, ASCEND-Peds og et forlængelsesstudie hos voksne og pædiatriske patienter) omfattede i alt 60 patienter (40 voksne og 20 pædiatriske patienter) behandlet med Xenpozyme i doser på op til 3 mg/kg hver 2. uge.

Bivirkninger, rapporteret i den samlede sikkerhedsanalyse af kliniske studier, er anført i tabel 5 efter systemorganklasse og hyppighedskategorier defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 5: Bivirkninger hos patienter behandlet med Xenpozyme i samlede analyser af kliniske studier

Systemorganklasse	Hyppighed	
	Meget almindelig	Almindelig
Immunsystemet		Anafylaksi og overfølsomhed
Nervesystemet	Hovedpine	
Øjne		Okulær hyperæmi, okulært ubehag, øjenkløe
Hjerte		Palpitationer, takykardi
Vaskulære sygdomme		Hypotension, hedeture, rødme
Luftveje, thorax og mediastinum		Ødem i svælget, hævelse i svælget, træghed i halsen, hvæsende vejrtrækning, larynxirritation, dyspnø, halsirritation
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, abdominalsmerter, opkastning	Diarré, øvre abdominalsmerter, abdominalt ubehag, smerter i mave-tarm-kanalen
Lever og galdeveje		Lever smerter
Hud og subkutane væv	Urticaria, pruritus	Angioødem, fikseret udslæt, udslæt, papuløst udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, erytematøst udslæt, kløende udslæt,

		morbilliformt udslæt, papler, pletter, erytem
Knogle, led, muskler og bindevæv	Myalgi	Knoglesmerter, artralgi, rygsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Smerter, kulderystelser, smerter på kateterstedet, reaktion på kateterstedet, kløe på kateterstedet, hævelse på kateterstedet, træthed, asteni
Undersøgelser	Forhøjet C-reaktivt protein	Forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet serumferritin, unormalt C-reaktivt protein, forhøjet kropstemperatur

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er), herunder overfølsomheds-/anafylaktiske reaktioner

Der blev rapporteret IAR'er hos 55 % af voksne og 65 % af pædiatriske patienter. De IAR-symptomer, der blev rapporteret hyppigst hos voksne patienter, var hovedpine (22,5 %), kvalme (15 %), urticaria (12,5 %), artralgi (10 %), myalgi (10 %), pyreksi (10 %), pruritus (7,5 %), opkastning (7,5 %) og abdominalsmerter (7,5 %). De IAR-symptomer, der blev rapporteret hyppigst hos pædiatriske patienter, var pyreksi (40 %), urticaria (35 %), opkastning (30 %), hovedpine (20 %), kvalme (20 %) og udslæt (15 %). IAR'er forekom typisk mellem tidspunktet for infusionen og op til 24 timer efter infusionen var afsluttet.

Overfølsomhedsrelaterede IAR'er, herunder anafylaksi, forekom hos 26,7 % patienter, 17,5 % voksne og 45 % pædiatriske patienter, i kliniske studier. De hyppigst rapporterede overfølsomhedsrelaterede IAR-symptomer var urticaria (20 %), pruritus (6,7 %), erytem (6,7 %) og udslæt (5 %).

Én pædiatrisk patient i de kliniske studier pådrog sig en alvorlig anafylaktisk reaktion. Derudover oplevede en 16 måneder gammel patient med ASMD type A, som blev behandlet med Xenpozyme, 2 anafylaktiske reaktioner uafhængigt af det kliniske studieprogram. Der blev påvist anti-olipudase alfa IgE-antistoffer hos begge patienter.

Hos 2 voksne og 3 pædiatriske patienter var IAR-symptomerne forbundet med ændringer i laboratorieparametre (f.eks. C-reaktivt protein, ferritinværdi), hvilket tyder på akutfasereaktion.

Forhøjelse af transaminaser

Der forekom forbigående forhøjelse af transaminaser (ALAT eller ASAT) inden for 24 til 48 timer efter en infusion hos nogle patienter, som blev behandlet med Xenpozyme, under dosiseskaleringsfasen i de kliniske studier. Disse forhøjelser vendte sædvanligvis tilbage til de transaminaseniveauer, der blev observeret før infusionen med Xenpozyme, på tidspunktet for den næste planlagte infusion.

Efter 52 ugers behandling med Xenpozyme faldt gennemsnitlig ALAT i alt med 45,9 % og gennemsnitlig ASAT faldt i alt med 40,2 % sammenlignet med *baseline*. Hos voksne patienter havde alle 16 patienter, som havde forhøjet ALAT ved *baseline*, ALAT inden for normalområdet, og 10 ud af 12 patienter, som havde forhøjet ASAT ved *baseline*, havde ASAT inden for normalområdet.

Immunogenicitet

I alt udviklede 16 ud af 40 (40 %) voksne patienter og 13 ud af 20 (65 %) pædiatriske patienter, som blev behandlet med Xenpozyme, behandlingsfremkaldte antistoffer mod lægemidlet (ADA). Mediantiden til serokonvertering fra den første Xenpozyme-infusion var ca. 33 uger hos voksne og 10 uger hos pædiatriske patienter. Størstedelen af ADA-positive patienter (11 ud af 16 voksne og 8 ud

af 13 pædiatriske patienter) havde et lavt ADA-respons (≤ 400) eller blev ADA-negative igen. 4 ud af de 16 voksne ADA-positive patienter og 5 ud af de 13 pædiatriske ADA-positive patienter havde neutraliserende antistoffer, der hæmmede olipudase alfa-aktiviteten. 6 patienter udviklede neutraliserende antistoffer på et enkelt tidspunkt, og 3 patienter havde et intermitterende respons. 1 pædiatrisk patient havde et behandlingsboostet ADA-respons. 1 pædiatrisk patient oplevede en anafylaktisk reaktion og udviklede IgE-ADA og IgG-ADA med en maksimum-titer på 1600.

Der blev ikke observeret effekt af ADA på farmakokinetikken og virkningen af Xenpozyme hos voksne og pædiatriske populationer. Der var en højere procentdel af patienter med behandlingsfremkaldte IAR'er (herunder overfølsomhedsreaktioner) hos patienter, der udviklede behandlingsfremkaldt ADA, sammenlignet med dem, der ikke gjorde (75,9 % *versus* 41,9 %).

Pædiatrisk population

Bortset fra en højere forekomst af overfølsomhedsrelaterede IAR'er hos pædiatriske patienter sammenlignet med voksne, var sikkerhedsprofilen for Xenpozyme hos pædiatriske og voksne patienter ens.

Længerevarende anvendelse

Samlet set var bivirkningsmønstret observeret hos voksne og pædiatriske patienter ved længerevarende anvendelse tilsvarende det, der blev observeret under det første behandlingsår.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er blevet rapporteret tilfælde af overdosering med Xenpozyme hos pædiatriske patienter under dosiseskalering. Nogle af disse patienter oplevede alvorlige bivirkninger i løbet af 24 timer efter initiering af behandlingen, herunder dødsfald. De vigtigste kliniske fund omfattede respirationssvigt, hypotension, markante stigninger i leverfunktionstests og blødning i mave-tarm-kanalen.

Der er ingen kendt specifik antidot mod overdosering af Xenpozyme. I tilfælde af overdosering skal infusionen stoppes øjeblikkeligt, og patienten skal overvåges nøje for udvikling af infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er), herunder akutfasereaktioner, på et hospital. For behandling af bivirkninger, se pkt. 4.4 og 4.8.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler til fordøjelsesorganer og stofskifte, enzymer, ATC-kode: A16AB25.

Virkningsmekanisme

Olipudase alfa er en rekombinant, human, sur sphingomyelinase, der reducerer akkumulering af sphingomyelin (SM) i organer hos patienter med sur sphingomyelinase-mangel (ASMD).

Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af Xenpozyme er blevet evalueret i 3 kliniske studier (ASCEND-studiet hos voksne patienter, ASCEND-Peds-studiet hos pædiatriske patienter og et forlængelsesstudie med voksne og pædiatriske patienter) med i alt 61 patienter med ASMD.

Klinisk studie hos voksne patienter

ASCEND-studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase II/III-multicenterstudie med gentagne doser hos voksne patienter med ASMD type A/B og B. I alt 36 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at modtage enten Xenpozyme eller placebo. Behandlingen blev administreret som en intravenøs infusion én gang hver 2. uge til begge grupper. Patienter, der fik Xenpozyme, blev optitreret fra 0,1 mg/kg til en måldosis på 3 mg/kg. Studiet var opdelt i 2 på hinanden følgende perioder: En randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet primær analyseperiode, som varede til uge 52, efterfulgt af en forlænget behandlingsperiode med en varighed på op til 4 år.

Patienter, der var randomiseret til placebo-armen i den primære analyseperiode, overgik til aktiv behandling i en forlænget behandlingsperiode for at nå måldosen på 3 mg/kg, mens patienter i den oprindelige Xenpozyme-arm fortsatte behandlingen.

Patienterne inkluderet i studiet havde en lungediffusionskapacitet for carbonmonooxid (*diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLco) $\leq 70\%$ af den forventede normalværdi, et miltvolumen ≥ 6 multipla af normal (MN) målt ved magnetisk resonans scanning (MR-scanning) og score ≥ 5 i splenomegali-relateret score (SRS). Samlet set var demografiske karakteristika og sygdomskarakteristika ved *baseline* ens i de to behandlingsgrupper. Den gennemsnitlige patientalder var 30 år (interval: 18 – 66 år). Den gennemsnitlige (standardafvigelse, SD) alder på tidspunktet for ASMD-diagnosen var 18 (18,4) år. Der blev set neurologiske manifestationer hos 9 ud af 36 voksne patienter (25 %) i overensstemmelse med en klinisk ASMD type A/B-diagnose ved *baseline*. De resterende 27 patienter havde en klinisk diagnose i overensstemmelse med ASMD type B.

Studiet omfattede 2 separate primære virkningsendepunkter: Den procentvise ændring i DLco (i % af forventet normalværdi) og miltvolumen (i MN), målt ved MR-scanning, fra *baseline* til uge 52. Sekundære virkningsendepunkter omfattede den procentvise ændring i levervolumen (i MN) og trombocytaltal fra *baseline* til uge 52. Farmakodynamiske parametre (niveauer af ceramid og lyso-sphingomyelin [en deacyleret form for SM]) blev også vurderet.

Der blev observeret forbedringer i gennemsnitlig procentvis ændring i % forventet DLco ($p = 0,0004$) og miltvolumen ($p < 0,0001$) samt i gennemsnitlig levervolumen ($p < 0,0001$) og trombocytaltal ($p = 0,0185$) i Xenpozyme-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen i den primære analyseperiode af 52 ugers varighed. Der blev set en signifikant forbedring i den gennemsnitlige procentvise ændring i % forventet DLco, miltvolumen, levervolumen og trombocytaltal ved uge 26 af behandlingen, den første post-dosis endepunktsvurdering.

Resultaterne fra den primære analyseperiode ved uge 52 er udførligt anført i tabel 6.

Tabel 6: Gennemsnits (standard deviation, SD)-værdier for virkningsendepunkter ved *baseline* og mindste kvadrater (least squares, LS) gennemsnitlig procentvis ændring (standard error, SE) fra *baseline* til uge 52

	Placebo (n = 18)	Xenpozyme (n = 18)	Forskel [95 % CI]	p-værdi*
Primært endepunkt				
Gennemsnitlig % forventet DLco ved <i>baseline</i>	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Procentvis ændring i % forventet DLco fra <i>baseline</i> til uge 52	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Gennemsnitligt miltvolumen (MN) ved <i>baseline</i>	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA

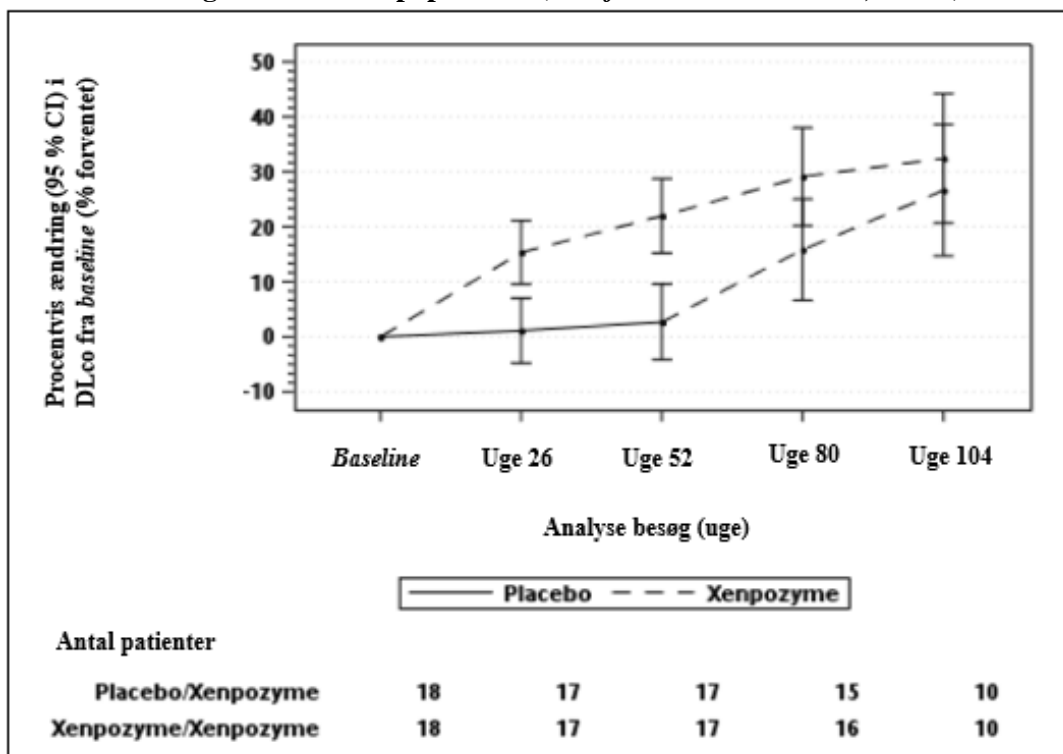
Procentvis ændring i miltvolumen fra <i>baseline</i> til uge 52	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	< 0,0001
Sekundære endepunkter				
Gennemsnitligt levervolumen (MN) ved <i>baseline</i>	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Procentvis ændring i levervolumen fra <i>baseline</i> til uge 52	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	< 0,0001
Gennemsnitligt trombocytaltal (10 ⁹ /l) ved <i>baseline</i>	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Gennemsnitlig ændring i trombocytaltal fra <i>baseline</i> til uge 52	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

*Statistisk signifikant efter justering for multiplicitet

Derudover mindskedes lyso-sphingomyelin, som er væsentligt forhøjet i plasma hos ASMD-patienter, signifikant, hvilket afspejler reduktion af sphingomyelin-indhold i væv. Den gennemsnitlige procentvise ændring i mindste kvadrater (*least squares*, LS) fra *baseline* til uge 52 (*standard error*, SE) i plasmaniveauet af lyso-sphingomyelin før infusionen var 77,7 % (3,9) i Xenpozyme-behandlingsgruppen sammenlignet med 5,0 % (4,2) i placebogruppen. Sphingomyelin-indholdet i leveren, vurderet ved histopatologi, faldt med 92,0 % (SE: 8,1) fra *baseline* til uge 52 i Xenpozyme-behandlingsgruppen (sammenlignet med +10,3 % (SE: 7,8) i placebogruppen).

17 ud af 18 patienter, der tidligere fik placebo og 18 ud af 18 patienter, der tidligere var blevet behandlet med Xenpozyme i 52 uger (primær analyseperiode), henholdsvis startede eller fortsatte behandlingen med Xenpozyme i op til 4 år. Xenpozymes vedvarende effekt på virkningsendepunkterne frem til uge 104 er vist i figur 1 og 2 samt i tabel 7.

Figur 1: Plot af LS-gennemsnittet (95 % CI) af den procentvise ændring i DLco (% forventet) fra *baseline* til uge 104 – mITT-population (*modified intention to treat*, mITT)

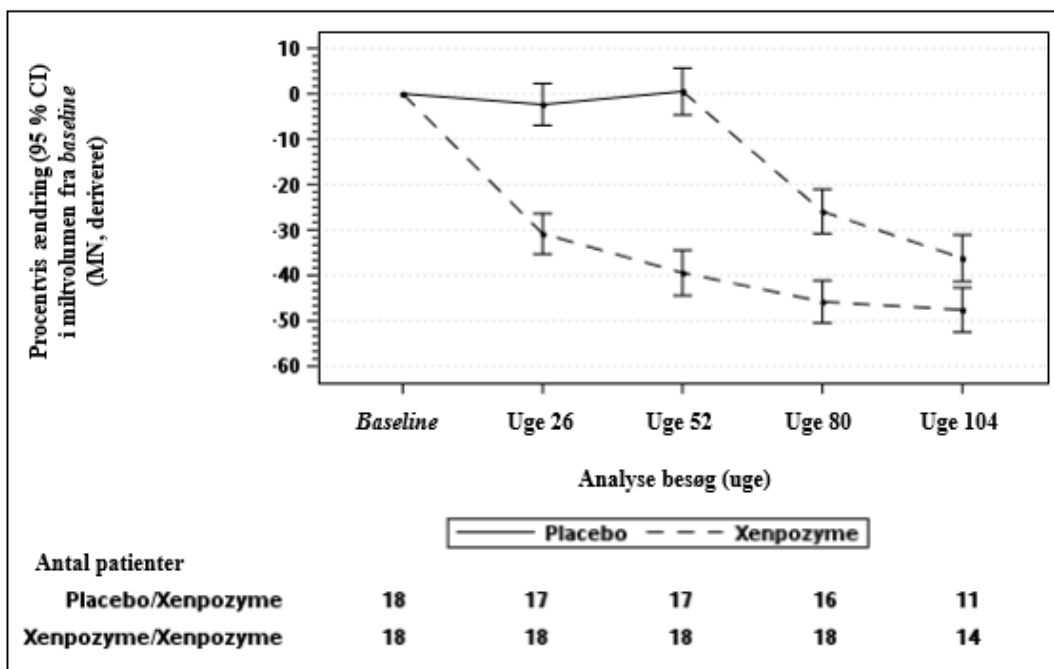


De lodrette bjælker repræsenterer 95 % CI for LS-gennemsnittet.

LS-gennemsnittet og 95 % CI er baseret på en blandet model med gentagne målinger, der anvender data frem til uge 104.

Patienter i placebo/Xenpozyme-gruppen fik placebo frem til uge 52 og skiftede derefter til Xenpozyme.

Figur 2: Plot af LS-gennemsnittet (95 % CI) af den procentvise ændring i miltvolumen (MN) fra baseline til uge 104 - mITT-population (modified intention to treat, mITT)



De lodrette bjælker repræsenterer 95 % CI for LS-gennemsnittet.

LS-gennemsnittet og 95 % CI er baseret på en blandet model med gentagne målinger, der anvender data frem til uge 104.

Patienter i placebo/Xenpozyme-gruppen fik placebo frem til uge 52 og skiftede derefter til Xenpozyme.

Tabel 7: LS gennemsnitlig procentvis ændring (SE) fra baseline til uge 104 for levervolumen (MN) og trombocytal ($10^9/l$) hos patienter behandlet med Xenpozyme i 104 uger

	Tidligere olipudase alfa-gruppe	
	uge 52 (start af forlænget behandlingsperiode)	uge 104
N	17	14
Procentvis ændring i levervolumen (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Procentvis ændring i trombocytal (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: Antal patienter

Forlængelsesstudie med voksne patienter

5 voksne patienter, som deltog i et åbent studie med stigende dosis hos ASMD-patienter, fortsatte behandlingen i et åbent forlængelsesstudie og fik Xenpozyme i op til > 7 år.

Der blev set vedvarende forbedringer i % forventet DLco, milt- og levervolumener og trombocytal sammenlignet med *baseline* hos voksne i løbet af studiet (se tabel 8).

Tabel 8: Gennemsnitlig procentvis ændring (SD) fra baseline til måned 78 i virkningsparametre

	Måned78 (N = 5)
Procentvis ændring i % forventet DLco (SD)	55,3 % (48,1)
Procentvis ændring i miltvolumen (SD)	-59,5 % (4,7)
Procentvis ændring i levervolumen (SD)	-43,7 % (16,7)
Procentvis ændring i trombocytal (SD)	38,5 % (14,7)

N: Antal patienter

Pædiatrisk population

ASCEND-Peds-studiet (klinisk fase I/II-studie) er et åbent, multicenterstudie med gentagne doser til evaluering af sikkerheden og tolerabiliteten af Xenpozyme administreret i 64 uger hos pædiatriske patienter i alderen < 18 år med ASMD (type A/B og B). Derudover blev eksplorative virkningsendepunkter relateret til organomegali, lunge- og leverfunktion og lineær vækst evalueret ved uge 52.

I alt 20 patienter (4 unge fra 12 til < 18 år, 9 børn fra 6 til < 12 år og 7 spædbørn/børn < 6 år) blev optitreret med Xenpozyme via et doseskaleringsregime fra 0,03 mg/kg til en måldosis på 3 mg/kg. Behandlingen blev administreret som en intravenøs infusion én gang hver 2. uge i op til 64 uger. Patienterne, der var inkluderet i studiet, havde et miltvolumen \geq 5 MN målt ved MR-scanning. Patienterne var fordelt på alle aldre fra 1,5 til 17,5 år, med begge køn ligeligt repræsenteret. Den gennemsnitlige (SD) alder ved ASMD-diagnosen var 2,5 (2,5) år. Der blev set neurologiske manifestationer ved *baseline* hos 8 ud af 20 pædiatriske patienter (40 %) i overensstemmelse med en klinisk ASMD type A/B-diagnose. De resterende 12 patienter havde en klinisk diagnose i overensstemmelse med ASMD type B.

Behandling med Xenpozyme resulterede i forbedringer i den gennemsnitlige procentvise ændring i % forventet DLco, milt- og levervolumen, trombocytal og lineær vækstprogression (målt ved Z-score for højde) ved uge 52 sammenlignet med *baseline* (se tabel 9).

Tabel 9: LS gennemsnitlig procentvis ændring (SE) eller ændring (SD) fra *baseline* til uge 52 (kohorte af alle aldersgrupper) i virkningsparametre

	<i>Baseline</i> -værdi (n = 20)	Uge 52 (n = 20)
Gennemsnitlig % forventet DLco (SD) Procentvis ændring i % forventet DLco* 95 % CI	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4; 52,5
Gennemsnitligt miltvolumen (MN) (SD) Procentvis ændring i miltvolumen (i MN) 95 % CI	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4; -45,0
Gennemsnitligt levervolumen (MN) (SD) Procentvis ændring i levervolumen (i MN) 95 % CI	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1; -37,1
Gennemsnitligt trombocytal ($10^9/l$) (SD) Procentvis ændring i trombocytal 95 % CI	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9; 50,1
Gennemsnitlig ændring i Z-score for højde (SD) Ændring i Z-score for højde* 95 % CI	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38; 0,73)

*DLco blev evalueret hos 9 pædiatriske patienter i alderen \geq 5 år, som var i stand til at udføre testen, Z-score for ændring i højden blev evalueret hos 19 pædiatriske patienter.

Derudover blev LS-gennemsnitsniveauet af plasmaceramid og lyso-sphingomyelin før infusion reduceret med henholdsvis 57 % (SE: 5,1) og 87,2 % (SE: 1,3) sammenlignet med *baseline* efter 52 ugers behandling.

Virkningerne af Xenpozyme på milt- og levervolumener, trombocytter og Z-scores for højde blev set på tværs af alle pædiatriske alderskohorter inkluderet i studiet.

Forlængelsesstudie med pædiatriske patienter

20 pædiatriske patienter, som deltog i ASCEND-Peds-studiet, fortsatte behandlingen i et åbent forlængelsesstudie og fik Xenpozyme i op til > 5 år.

Der blev set vedvarende forbedringer i virkningsparametre (% forventet DLco, milt- og levervolumen, trombocytal, Z-score for højde og knoglealder) hos pædiatriske patienter i løbet af studiet frem til måned 48 (se tabel 10).

Tabel 10: Gennemsnitlig procentvis ændring eller ændring (SD) fra *baseline* til måned 48 (kohorte af alle aldersgrupper) i virkningsparametre

	Måned 48
N	5
Procentvis ændring i % forventet DLco (SD)	60,3 (58,5)
N	7
Procentvis ændring i miltvolumen (SD)	-69,1 (4,1)
N	7
Procentvis ændring i levervolumen (SD)	-55,4 (11,0)
N	5
Procentvis ændring i trombocytal (SD)	35,8 (42,4)
N	5
Ændring i Z-score for højde (SD)	2,3 (0,8)
N	7
Ændring i knoglealder (måneder) (SD)	18,5 (19,0)

N: Antal patienter

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Xenpozyme i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af sur sphingomyelinase-mangel (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken (PK) af olipudase alfa blev vurderet hos 49 voksne ASMD-patienter fra alle kliniske studier, som fik en enkelt eller flere administrationer. Ved en dosis på 3 mg/kg administreret én gang hver 2. uge var den gennemsnitlige (procentvise variationskoefficient, CV%) maksimale koncentration (C_{max}) og arealet under koncentration/tid-kurven over et doseringsinterval ($AUC_{0-\tau}$) ved *steady state* henholdsvis 30,2 µg/ml (17 %) og 607 µg.t/ml (20 %).

Absorption

Der er ingen absorption, da Xenpozyme administreres intravenøst.

Fordeling

Det estimerede gennemsnitlige (CV%) fordelingsvolumen af olipudase alfa er 13,1 l (18 %).

Biotransformation

Olipudase alfa er et rekombinant, humant enzym og det forventes, at det bliver elimineret via proteolytisk nedbrydning til små peptider og aminosyrer.

Elimination

Den gennemsnitlige (CV%) clearance af olipudase alfa er 0,331 l/time (22 %). Den gennemsnitlige terminale halveringstid ($t_{1/2}$) strakte sig fra 31,9 til 37,6 timer.

Linearitet/non-linearitet

Olipudase alfa udviste lineær farmakokinetik over dosisområdet 0,03 til 3 mg/kg. Der var der minimal akkumulering af olipudase alfa i plasma efter et dosiseskaleringsregime fra 0,1 til vedligeholdelsesdosen på 3 mg/kg administreret én gang hver 2. uge.

Særlige populationer

Der var ingen klinisk relevante forskelle i olipudase alfas farmakokinetik baseret på køn.

Populationsfarmakokinetiske analyser indikerede, at eksponeringen hos asiatiske (n = 2) og patienter af anden etnicitet (n = 2) lå inden for de eksponeringsintervaller, der blev observeret for kaukasiske patienter.

Ældre (≥ 65 år)

Populationsfarmakokinetiske analyser indikerede ikke forskel i eksponering hos ældre (kun 2 patienter mellem 65 og 75 år blev inkluderet i kliniske studier med Xenpozyme).

Pædiatriske patienter

PK af olipudase alfa blev vurderet hos 20 pædiatriske patienter, herunder 4 unge, 9 børn og 7 børn/spædbørn (tabel 11). Eksponeringerne for olipudase alfa var lavere hos pædiatriske patienter sammenlignet med dem, der sås hos voksne patienter. Disse forskelle blev dog ikke anset for at være klinisk relevante.

Tabel 11: Gennemsnit (CV%) af olipudase alfa PK-parametre efter administration af 3 mg/kg hver 2. uge hos unge, børn og børn/spædbørn med ASMD

Aldersgruppe	Alder (år)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-τ} (µg.t/ml)
Unge (n = 4)	12-< 18	27,5 (8)	529 (7)
Børn (n = 9)	6-< 12	24,0 (10)	450 (15)
Børn/spædbørn (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Deskriptiv statistik repræsenterer post-hoc-estimerne af *steady state*-eksponeringer ved brug af populations-PK-analyse.

AUC_{0-τ}: Areal under plasmakoncentrationskurven *versus* tidskurven over et doseringsinterval;

C_{max}: Maksimal plasmakoncentration; n: Samlet antal patienter.

Nedsat leverfunktion

Olipudase alfa er et rekombinant protein og det forventes, at det bliver elimineret ved proteolytisk nedbrydning. Derfor forventes det ikke, at nedsat leverfunktion påvirker farmakokinetikken af olipudase alfa.

Nedsat nyrefunktion

4 patienter (11,1 %) med let nedsat nyrefunktion (60 ml/min \leq kreatininclearance < 90 ml/min) blev inkluderet i ASCEND-studiet. Der var ingen klinisk relevante forskelle i olipudase alfas farmakokinetik hos patienter med let nedsat nyrefunktion. Indvirkningen af moderat til svært nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af olipudase alfa er ikke kendt. Det forventer ikke, at olipudase alfa bliver elimineret ved renal udskillelse. Derfor forventes det ikke, at nedsat nyrefunktion påvirker farmakokinetikken af olipudase alfa.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter en enkelt dosis og toksicitet efter gentagne doser udført i vildtype-dyr (mus, rotter, kaniner, hunde og aber) ved dosisniveauer, der var 10 gange højere end den maksimalt anbefalede dosis til mennesker (*maximum recommended human dose*, MRHD). Der er ikke udført studier til evaluering af olipudase alfas mutagene og karcinogene potentiale.

Hos sur sphingomyelinase-knockout (ASMKO)-mus (en sygdomsmodel for ASMD) blev der observeret mortalitet efter administration af olipudase alfa-enkeldoser, der var $\geq 3,3$ gange højere end MRHD givet som en intravenøs bolusinjektion. Studier med gentagne doser viser imidlertid, at administration af olipudase alfa via et dosiseskaleringsregime ikke resulterede i dødsfald relateret til lægemiddelstoffet og at det reducerede sværhedsgraden af andre toksicitetsfund op til den højeste undersøgte dosis på 10 x MRHD.

Der blev observeret en øget forekomst af exencefali, når drægtige mus blev behandlet dagligt med olipudase alfa-eksponeringer mindre end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede terapeutiske vedligeholdelsesdosis og hyppighed. Incidensen var lidt højere end historiske kontrolldata. Relevansen af denne observation for mennesker er ukendt. Den daglige intravenøse administration af olipudase alfa til drægtige kaniner resulterede ikke i føtale misdannelser eller variationer ved eksponeringer væsentligt større end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede terapeutiske vedligeholdelsesdosis og hyppighed.

Hos mus, som fik 3 mg/kg olipudase alfa på dag 7 post partum, blev olipudase alfa påvist i mælken hos diegivende mus 2 dage efter administration.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-methionin
Dibasisk natriumphosphatseptahydrat
Monobasisk natriumphosphatmonohydrat
Saccharose

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

60 måneder.

Rekonstitueret lægemiddel

Efter rekonstitution med sterilt vand til injektion er der påvist kemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet under brug i op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 6 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerede lægemiddel anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes til fortynding med det samme, er opbevaringstider og -betingelser før fortynding brugerens ansvar og vil normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Fortyndet lægemiddel

Efter fortynding med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion er der påvist kemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet under brug mellem 0,1 mg/ml og 3,5 mg/ml i 24 timer ved 2 °C – 8 °C og i op til 12 timer (inklusive infusionstid) ved opbevaring ved stuetemperatur (op til 25 °C).

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det fortyndede lægemiddel anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes umiddelbart efter fortynding, er opbevaringstider og -betingelser brugerens ansvar og bør normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C efterfulgt af 12 timer (inklusive infusionstid) ved stuetemperatur (op til 25 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Xenpozyme 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et 5 ml hætteglas (type I-glas) med en lyofiliseringsprop af silikoniseret chlorbutylelastomer og en aluminiumsforsegling med en flip-off-hætte af plastik.

Hver pakning indeholder 1, 5 eller 10 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Xenpozyme 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et 20 ml hætteglas (type I-glas) med en lyofiliseringsprop af silikoniseret chlorbutylelastomer og en aluminiumsforsegling med en flip-off-hætte af plastik.

Hver pakning indeholder 1, 5, 10 eller 25 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglas er kun til engangsbrug.

Infusioner bør administreres trinvist, helst ved brug af en infusionspumpe.

Klargøring af doseringsopløsningen

Pulveret til koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal rekonstitueres med sterilt vand til injektion, fortyndes med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion og derefter administreres som intravenøs infusion.

Rekonstituerings- og fortyndingstrinene skal udføres under aseptiske forhold. Der bør ikke anvendes filtreringsudstyr på noget tidspunkt under fremstillingen af infusionsopløsningen. Undgå skumdannelse under rekonstitutions- og fortyndingstrin.

- 1) Fastsæt antallet af hætteglas, der skal rekonstitueres, baseret på den enkelte patients vægt og den ordinerede dosis.
 $\text{Patientvægt (kg)} \times \text{dosis (mg/kg)} = \text{patientdosis (i mg)}$. For eksempel ved brug af 20 mg hætteglas: patientdosis (i mg) divideret med 20 mg/hætteglas = antal hætteglas, der skal rekonstitueres. Hvis antallet af hætteglas omfatter en decimal, rundes der op til det næste hele tal.
- 2) Tag det nødvendige antal hætteglas ud af køleskabet og lad dem stå i ca. 20 – 30 minutter for at lade dem opnå stuetemperatur.
- 3) Rekonstituér hvert hætteglas ved at injicere.
1,1 ml sterilt vand til injektion i hætteglasset med 4 mg
5,1 ml sterilt vand til injektion i hætteglasset med 20 mg
dette gøres ved langsom og dråbevis tilsætning af vandet på indersiden af hætteglassets væg.
- 4) Vip og rul hvert hætteglas forsigtigt. Hvert hætteglas vil give en 4 mg/ml klar, farveløs opløsning.

- 5) Inspicér den rekonstituerede opløsning i hætteglassene visuelt for partikler og misfarvning. Xenpozyme opløsning skal være klar og farveløs. Hætteglassene må ikke anvendes, hvis der ses uigennemsigtige partikler eller misfarvning.
- 6) Træk det volumen af den rekonstituerede opløsning, der svarer til den ordinerede dosis, op fra det korrekte antal hætteglas, og fortynd med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion i en sprøjte eller infusionspose afhængigt af infusionsvolumenet (se tabel 12 for det anbefalede samlede infusionsvolumen baseret på patientens alder og/eller vægt).

Tabel 12 – Anbefalede infusionsvolumener

	Kropsvægt ≥ 3 kg til < 10 kg	Kropsvægt ≥ 10 kg til < 20 kg	Kropsvægt ≥ 20 kg (pædiatriske patienter < 18 år)	Voksne patienter (≥ 18 år)
Dosis (mg/kg)	Samlet infusionsvolumen (ml)	Samlet infusionsvolumen (ml)	Samlet infusionsvolumen (ml)	Samlet infusionsvolumen (ml)
0,03	Variabelt volumen, vil variere afhængigt af kropsvægt	Variabelt volumen, vil variere afhængigt af kropsvægt	5	NA
0,1	Variabelt volumen, vil variere afhængigt af kropsvægt	5	10	20
0,3	5	10	20	100
0,6	10	20	50	100
1	20	50	100	100
2	50	75	200	100
3	50	100	250	100

- For variable slutinfusionsvolumener baseret på kropsvægt hos pædiatriske patienter (se tabel 12):
 - Forbered en infusionsopløsning på 0,1 mg/ml ved at tilsætte 0,25 ml (1 mg) af den rekonstituerede opløsning fremstillet i trin 3) og 9,75 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion i en tom 10 ml-sprøjte.
 - Beregn det volumen (ml), der er påkrævet for at opnå patientdosen (mg).
Eksempel: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Fortyndingsinstruktioner for $5 \text{ ml} \leq \text{samlet volumen} \leq 20 \text{ ml}$ ved brug af en sprøjte:
 - Injicér det påkrævede volumen af den rekonstituerede opløsning langsomt på indersiden af den tomme sprøjte.
 - Tilsæt langsomt den fornødne mængde natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion for at opnå det påkrævede samlede infusionsvolumen (undgå skumdannelse i sprøjten).
- Fortyndingsinstruktioner for et samlet volumen $\geq 50 \text{ ml}$ ved brug af en infusionspose:
 - Tom infusionspose:
 - Injicér langsomt det påkrævede volumen af den rekonstituerede opløsning fra trin 3) i sterile infusionspose af passende størrelse.
 - Tilsæt langsomt den fornødne mængde natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion for at opnå det påkrævede samlede infusionsvolumen (undgå skumdannelse i posen).
 - Fyldt infusionspose:
 - Træk det fornødne volumen af normalt saltvand ud fra infusionsposen, der er fyldt med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion for at opnå det slutvolumen, som er anført i tabel 12.
 - Tilsæt langsomt det påkrævede volumen af den rekonstituerede opløsning fra trin 3) til infusionsposen (undgå skumdannelse i posen).

- 7) Vend forsigtigt sprøjten eller infusionsposen rundt for at blande. Må ikke rystes. Da dette er en proteinopløsning, forekommer der af og til let flokkulering (ses som tynde gennemsigtige fibre) efter fortynding.
- 8) Den fortyndede opløsning skal filtreres gennem et 0,2 µm *in-line* lavproteinbindende filter under administration.
- 9) Når infusionen er fuldført, skal infusionsslangen skylles med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion med samme infusionshastighed som den, der blev brugt under den sidste del af infusionen.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1659/001
EU/1/22/1659/002
EU/1/22/1659/003
EU/1/22/1659/004
EU/1/22/1659/005
EU/1/22/1659/006
EU/1/22/1659/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. juni 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lanceringen af Xenpozyme i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen nå til enighed med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

Hensigten med uddannelsesprogrammet er at mindske særlige sikkerhedsbekymringer.

I hvert medlemsland, hvor Xenpozyme markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere, udlevere, bruge Xenpozyme, have adgang til/får udleveret følgende uddannelsesoplysninger, som skal formidles via faglige organer:

- Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner
- Uddannelsesmateriale til patienter/omsorgspersoner

1. Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner:

- 1.1. Vejledning til sundhedspersoner, herunder sygeplejersker, ved administration af infusion i hjemmet:

Vejledningen til sundhedspersoner omfatter følgende hovedelementer:

- På forsiden, kontaktoplysninger på den ordinerende/behandlende læge/klinik, som kan kontaktes på et hvilket som helst tidspunkt.
- Påmindelse om at læse produktresuméet før behandlingen påbegyndes.
- For at sikre bevidsthed om risikoen for immunogenicitet, overvågning og håndtering heraf, indeholder vejledningen følgende:
 - Krav om, at sundhedspersoner/sygeplejersker, som varetager hjemmeinfusionen, skal være oplært i nødforanstaltninger og skal have genoplivningsudstyr klar inden behandlingen påbegyndes.
 - Oplysninger om tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er), alvorlig overfølsomhed eller anafylaksi og anbefalede tiltag om håndteringen af bivirkninger, hvis sådanne forekommer.
 - Påmindelse om kun at anvende vedligeholdelsesdosis (mg/kg) som ordineret af den behandlende/ordinerende læge.
- Anvisninger om at kontakte den ordinerende/behandlende læge, hvis patienten oplevede IAR'er, overfølsomhed, anafylaksi, eller hvis en eller flere patienters infusioner glemmes eller forsinkes.
- Medicinsk evaluering af patienten før administration af infusionen i hjemmet.
- Betingelser for og tilrettelæggelse af hjemmeinfusionen, herunder udstyr, forbehandling og akutbehandling.
- Oplysninger og instruktion af tilberedning, rekonstitution, fortynding og administration af produktet for at forebygge risikoen for medicineringsfejl. En beregningsskabelon til klargøring af infusionsopløsningen baseret på den ordinerede vedligeholdelsesdosis og patientens kropsvægt inklusive instruktion til registrering af beregningen og infusionsdatoen.
- Beregningsskabelonen kan benyttes som basis for registreringen af infusionsdetaljer i patientens medicinske journal.
- Påmindelse om at tjekke, om yderligere udstyr er nødvendigt.

2. Uddannelsesmateriale til patienter:

- 2.1 Patientkort til patienter/omsorgspersoner

Patientkortet omfatter følgende hovedelementer:

- Anvisning til patienter/omsorgspersoner om omgående at søge lægehjælp, hvis nogen af de tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner (IAR'er), alvorlig overfølsomhed eller anafylaksi, der er anført på kortet, optræder eller forværres under eller efter infusion, og til at indberette hændelsen til den behandlende/ordinerende læge.

- Kontaktoplysninger på den ordinerende/behandlende læge/klinik, som kan kontaktes på et hvilket som helst tidspunkt.
- Påmindelse til kvinder i den fertile alder om at diskutere med den ordinerende/behandlende læge behovet for anvendelse af sikker kontraception under behandling og i 14. dage efter den sidste dosis, hvis Xenpozyme bliver seponeret.
- Påmindelse til kvinder i den fertile alder om at kontakte den ordinerende/behandlende læge, hvis de har mistanke om at være gravid, eller planlægger at blive gravid.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xenpozyme 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
olipudase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 4 mg olipudase alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også:

L-methionin

Dibasisk natriumphosphatheptahydrat

Monobasisk natriumphosphatmonohydrat

Saccharose

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5 hætteglas

10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

For yderligere oplysninger, skan QR-koden eller besøg www.xenpozyme.info.sanofi

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes umiddelbart efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1659/005 1 hætteglas
EU/1/22/1659/006 5 hætteglas
EU/1/22/1659/007 10 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Xenpozyme 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
olipudase alfa
i.v. anvendelse efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

4 mg

6. ANDET

Sanofi B.V.-NL

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xenpozyme 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
olipudase alfa

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 20 mg olipudase alfa.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også:

L-methionin

Dibasisk natriumphosphatseptahydrat

Monobasisk natriumphosphatmonohydrat

Saccharose

Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas

5 hætteglas

10 hætteglas

25 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.

For yderligere oplysninger, skan QR-koden eller besøg www.xenpozyme.info.sanofi

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

Anvendes umiddelbart efter fortynding.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1659/001 1 hætteglas
EU/1/22/1659/002 5 hætteglas
EU/1/22/1659/003 10 hætteglas
EU/1/22/1659/004 25 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Xenpozyme 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
olipudase alfa
i.v. anvendelse efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

20 mg

6. ANDET

Sanofi B.V.-NL

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Xenpozyme 4 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning Xenpozyme 20 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning olipudase alfa

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Xenpozyme
3. Sådan får du Xenpozyme
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Xenpozyme er

Xenpozyme indeholder et enzym, der kaldes olipudase alfa.

Hvad Xenpozyme anvendes til

Xenpozyme anvendes til behandling af en arvelig sygdom, der kaldes sur sphingomyelinase-mangel (ASMD). Det anvendes til børn og voksne med ASMD type A/B eller B til behandling af tegn og symptomer på ASMD, der ikke er relateret til hjernen.

Hvordan Xenpozyme virker

Patienter med ASMD mangler en version af enzymet sur sphingomyelinase, der fungerer korrekt. Dette medfører aflejring af et fedtstof, der kaldes sphingomyelin, som ved ophobning beskadiger organer såsom milt, lever, hjerte, lunger og blod. Olipudase alfa kan erstatte det manglende naturlige enzym og virker på samme måde, som det naturlige enzym ville gøre. Det fungerer derfor som en erstatning ved at reducere mængden af ophobet sphingomyelin i organerne og behandling af sygdomstegn og symptomer.

2. Det skal du vide, før du får Xenpozyme

Du må ikke få Xenpozyme:

- Hvis du har oplevet livstruende allergiske (anafylaktiske) reaktioner over for olipudase alfa (se punktet 'Advarsler og forsigtighedsregler' nedenfor) eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Du kan få bivirkninger, der kaldes infusionsrelaterede reaktioner, som kan være forårsaget af infusionen (droppet) af lægemidlet. Disse reaktioner kan opstå, mens du får Xenpozyme eller inden for 24 timer efter infusionen.

De kan omfatte allergiske reaktioner (se punkt 4) og symptomer såsom hovedpine, et hævet, kløende udslæt (nældefeber), feber, kvalme, opkastning og kløende hud.

Hvis du tror, du har en infusionsrelateret reaktion, **skal du omgående fortælle det til lægen.**

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion under din infusion, vil din læge stoppe infusionen og give dig passende medicinsk behandling. Din læge vil foretage en vurdering af risici og fordele ved at give dig yderligere doser af Xenpozyme.

Hvis du har en mild eller moderat infusionsrelateret reaktion, kan din læge eller sygeplejerske midlertidigt stoppe infusionen, sænke infusionshastigheden og/eller nedsætte dosis.

Din læge kan også give (eller har givet) dig andre lægemidler for at forebygge eller behandle allergiske reaktioner.

Din læge vil bestille blodprøver for at kontrollere, hvor godt din lever fungerer (ved at måle niveauerne af dine leverenzymmer), før behandlingen påbegyndes, og derefter med jævne mellemrum, efterhånden som dosis justeres (se punkt 3).

Brug af andre lægemidler sammen med Xenpozyme

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller sygeplejerske til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der er ingen erfaring med brugen af Xenpozyme til gravide kvinder. Hvis Xenpozyme tages af en kvinde under graviditet, kan det være skadeligt for det ufødte barn. Xenpozyme bør kun anvendes under graviditeten, hvis det er strengt nødvendigt. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende sikker prævention ved behandling og i 14 dage efter den sidste dosis, hvis behandling med Xenpozyme afbrydes.

Det vides ikke, om Xenpozyme udskilles i modermælken. Der blev fundet Xenpozyme i mælk fra dyr. Fortæl det til din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal stoppe med at amme, eller om du skal stoppe med at tage Xenpozyme, ved at tage fordelene ved amning for barnet og fordelene ved Xenpozyme for moderen i betragtning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xenpozyme kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i mindre grad, da du kan opleve lavt blodtryk (som kan få dig til at føle, at du skal besvime).

Xenpozyme indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 0,60 mg natrium (hovedkomponenten af madlavnings-/bordsalt) pr. 4 mg hætteglas eller 3,02 mg natrium pr. 20 mg hætteglas. Dette svarer til henholdsvis 0,03 % og 0,15 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen eller en ung og henholdsvis $\leq 0,08$ % og $\leq 0,38$ % af det maksimalt acceptable daglige indtag af natrium for børn under 16 år.

3. Sådan får du Xenpozyme

Du vil få Xenpozyme som et drop (infusion) under opsyn af en sundhedsperson, som har erfaring med behandling af ASMD eller andre metaboliske sygdomme.

Den dosis, du får, er baseret på din kropsvægt og du vil få lægemidlet hver anden uge. Behandlingen starter med en lav dosis af lægemidlet, som langsomt øges.

Infusionen varer normalt omkring 3 – 4 timer, men afhængigt af din læges vurdering kan den være af kortere eller længere varighed, og den kan være af kortere varighed i perioden, hvor din dosis øges.

Voksne patienter

Den anbefalede startdosis af Xenpozyme er 0,1 mg for hvert kg kropsvægt. Dette øges på en planlagt måde med hver efterfølgende dosis, indtil den anbefalede dosis på 3 mg for hvert kg kropsvægt hver 2. uge er nået. Det tager normalt op til 14 uger at nå den anbefalede dosis, men afhængigt af din læges vurdering kan det være længere.

Børn

Den anbefalede startdosis af Xenpozyme er 0,03 mg for hvert kg kropsvægt. De efterfølgende doser bør øges på en planlagt måde op til den anbefalede dosis på 3 mg for hvert kg kropsvægt hver 2. uge. Det tager normalt op til 16 uger at nå den anbefalede dosis, men afhængigt af din læges vurdering kan det være længere.

Hjemmeinfusion

Din læge kan overveje hjemmeinfusion af Xenpozyme, hvis du får en stabil dosis og tåler dine infusioner godt. Beslutningen om at skifte til hjemmeinfusion skal træffes efter evaluering og anbefaling foretaget af din læge. Hvis du får en bivirkning under en infusion med Xenpozyme, kan personen, der giver dig infusion derhjemme, stoppe infusionen og påbegynde passende medicinsk behandling.

Instruktioner til korrekt anvendelse

Xenpozyme gives ved intravenøs infusion (et drop i en vene). Det udleveres som et pulver, der skal blandes med sterilt vand, før det gives.

Hvis du har fået for meget Xenpozyme

Fortæl det omgående til din læge, hvis du har mistanke om, at der er sket en ændring i forhold til den måde, du plejer at få infusionen på.

Hvis du har glemt at få en Xenpozyme-infusion

Det er vigtigt, at du får din infusion hver 2. uge. En infusion betragtes som glemt, hvis den ikke gives inden for 3 dage efter den planlagte infusion. Det kan være nødvendigt, at din læge genstarter behandlingen ved en lavere dosis, afhængigt af antallet af doser, der er glemt.

Hvis du har glemt en infusion, eller hvis du ikke har mulighed for at komme til en planlagt aftale, skal du omgående kontakte din læge.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Der er set infusionsrelaterede reaktioner, mens patienterne fik lægemidlet eller inden for 24 timer efter infusionen.

De mest alvorlige bivirkninger kan omfatte pludselige, alvorlige allergiske reaktioner, hævet, kløende udslæt (nældefeber), udslæt, forhøjede leverenzymmer og uregelmæssig hjerterytme.

Du skal omgående fortælle det til din læge, hvis du får en infusionsrelateret reaktion eller en allergisk reaktion.

Hvis du får en reaktion på infusionen, kan du få supplerende lægemidler til behandling eller forebyggelse af reaktioner i fremtiden. Hvis infusionsreaktionen er alvorlig, kan din læge vælge at stoppe infusionen med Xenpozyme og påbegynde passende medicinsk behandling.

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine
- Feber – forhøjet kropstemperatur
- Hævet, kløende udslæt (nældefeber)
- Kvalme
- Opkastning
- Mavesmerter
- Muskelsmerter
- Hudkløe
- Forhøjet blodprøve for betændelse

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Udslæt (forskellige former for udslæt, sommetider ledsaget af kløe)
- Smerter i den øvre del af maven
- Træthed
- Unormal blodprøve for leverfunktion
- Diarré
- Rødme i huden
- Ledsmerter
- Rygsmerter
- Kulderystelser
- Åndedrætsbesvær
- Ubehag i maven
- Knoglesmerter
- Smerter
- Lavt blodtryk
- Kraftige hjerteslag, der kan være hurtige eller uregelmæssige
- Hurtig hjerterytme
- Leversmerter
- Alvorlige allergiske reaktioner
- Følelse af at være meget varm
- Irritation i halsen eller strubehovedet
- Træthed eller hævelse i halsen
- Hvæsende vejrtrækning
- Hudlæsioner (såsom faste, forhøjede eller røde flade læsioner)
- Hurtigt indsættende hævelse under huden i områder såsom ansigtet, svælget, armene og benene, som kan være livstruende, hvis hævelsen i svælget blokerer luftvejene
- Mavesmerter
- Kløende eller røde øjne
- Ubehag i øjnene
- Svaghed
- Unormal blodprøve for betændelse
- Reaktioner på kateterstedet, herunder smerte, kløe eller hævelse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Xenpozyme efter den udløbsdato, der står på etiketten eller kartonen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Det anbefales, at lægemidlet anvendes umiddelbart efter fortynding.

Hvis det ikke anvendes med det samme, kan den rekonstituerede opløsning opbevares i op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

Efter fortynding kan opløsningen opbevares i op til 24 timer ved 2 °C – 8 °C efterfulgt af 12 timer (infusionstid medregnet) ved stuetemperatur.

Spørg lægen eller sygeplejersken hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xenpozyme indeholder:

- Aktivt stof: olipudase alfa. Et hætteglas indeholder 4 mg eller 20 mg olipudase alfa.
 - Øvrige indholdsstoffer:
 - L-methionin
 - Dibasisk natriumphosphatseptahydrat
 - Monobasisk natriumphosphatmonohydrat
 - Saccharose
- se punkt 2; Xenpozyme indeholder natrium

Udseende og pakningsstørrelser

Xenpozyme er et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et hætteglas (4 eller 20 mg/hætteglas).

Pulveret er hvidt til råkvidt frysetørret pulver.

Efter blanding med sterilt vand er det en klar, farveløs opløsning. Opløsningen skal fortyndes yderligere før infusion.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holland

Fremstiller

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside og på hjemmesiden www.xenpozyme.info.sanofi, eller ved at scanne QR-koden anført nedenfor (også anført på yderkartonen) med en smartphone.

<placeholder for QR-kode>

<----->
Nedenstående oplysninger er til sundhedspersonale:

Klargøring af doseringsopløsningen

Pulveret til koncentrat til infusionsvæske, opløsning skal rekonstitueres med sterilt vand til injektion, fortyndes med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion og derefter administreres som intravenøs infusion.

Rekonstituerings- og fortyndingstrinene skal udføres under aseptiske forhold. Der bør ikke anvendes filtreringsudstyr på noget tidspunkt under fremstillingen af infusionsopløsningen. Undgå skumdannelse under rekonstitutions- og fortyndingstrin.

- 1) Fastsæt antallet af hætteglas, der skal rekonstitueres, baseret på den enkelte patients vægt og den ordinerede dosis.
Patientvægt (kg) × dosis (mg/kg) = patientdosis (i mg). For eksempel ved brug af 20 mg hætteglas: patientdosis (i mg) divideret med 20 mg/hætteglas = antal hætteglas, der skal rekonstitueres. Hvis antallet af hætteglas omfatter en decimal, rundes der op til det næste hele tal.
- 2) Tag det nødvendige antal hætteglas ud af køleskabet og lad dem stå i ca. 20 – 30 minutter for at lade dem opnå stuetemperatur.
- 3) Rekonstituér hvert hætteglas ved at injicere
1,1 ml sterilt vand til injektion i hætteglasset med 4 mg
5,1 ml sterilt vand til injektion i hætteglasset med 20 mg
dette gøres ved langsomt og dråbevis tilsætning af vandet på indersiden af hætteglassets væg.
- 4) Vip og rul hvert hætteglas forsigtigt. Hvert hætteglas vil give en 4 mg/ml klar, farveløs opløsning.
- 5) Inspicér den rekonstituerede opløsning i hætteglassene visuelt for partikler og misfarvning. Xenpozyme opløsning skal være klar og farveløs. Hætteglassene må ikke anvendes, hvis der ses uigennemsigtige partikler eller misfarvning.
- 6) Træk det volumen af den rekonstituerede opløsning, der svarer til den ordinerede dosis, op fra det korrekte antal hætteglas, og fortynd med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion i en sprøjte eller infusionspose afhængigt af infusionsvolumenet (se tabel 1 for det anbefalede samlede infusionsvolumen baseret på patientens alder og/eller vægt).

Tabel 1 – Anbefalede infusionsvolumener

	Kropsvægt ≥ 3 kg til < 10 kg	Kropsvægt ≥ 10 kg til < 20 kg	Kropsvægt ≥ 20 kg (pædiatriske patienter < 18 år)	Voksne patienter (≥ 18 år)
Dosis (mg/kg)	Samlet infusionsvolumen (ml)	Samlet infusionsvolumen (ml)	Samlet infusionsvolumen (ml)	Samlet infusionsvolumen (ml)
0,03	Variabelt volumen, vil variere afhængigt af kropsvægt	Variabelt volumen, vil variere afhængigt af kropsvægt	5	NA
0,1	Variabelt volumen, vil variere afhængigt af kropsvægt	5	10	20

0,3	5	10	20	100
0,6	10	20	50	100
1	20	50	100	100
2	50	75	200	100
3	50	100	250	100

- For variable slutinfusionsvolumener baseret på kropsvægt hos pædiatriske patienter (se tabel 1):
 - Forbered en infusionsopløsning på 0,1 mg/ml ved at tilsætte 0,25 ml (1 mg) af den rekonstituerede opløsning fremstillet i trin 3) og 9,75 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion i en tom 10 ml-sprøjte.
 - Beregn det volumen (ml), der er påkrævet for at opnå patientdosen (mg).
Eksempel: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
 - Fortyndingsinstruktioner for $5 \text{ ml} \leq \text{samlet volumen} \leq 20 \text{ ml}$ ved brug af en sprøjte:
 - Injicér det påkrævede volumen af den rekonstituerede opløsning langsomt på indersiden af den tomme sprøjte.
 - Tilsæt langsomt den fornødne mængde natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion for at opnå det påkrævede samlede infusionsvolumen (undgå skumdannelse i sprøjten).
 - Fortyndingsinstruktioner for et samlet volumen $\geq 50 \text{ ml}$ ved brug af en infusionspose:
 - Tom infusionspose:
 - Injicér langsomt det påkrævede volumen af den rekonstituerede opløsning fra trin 3) i sterile infusionspose af passende størrelse.
 - Tilsæt langsomt den fornødne mængde natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion for at opnå det påkrævede samlede infusionsvolumen (undgå skumdannelse i posen).
 - Fyldt infusionspose:
 - Træk det fornødne volumen af normalt saltvand ud fra infusionsposen, der er fyldt med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion for at opnå det slutvolumen, som er anført i tabel 1.
 - Tilsæt langsomt det påkrævede volumen af den rekonstituerede opløsning fra trin 3) til infusionsposen (undgå skumdannelse i posen).
- 7) Vend forsigtigt sprøjten eller infusionsposen rundt for at blande. Må ikke rystes. Da dette er en proteinopløsning, forekommer der af og til let flokkulering (ses som tynde gennemsigtige fibre) efter fortynding.
- 8) Den fortyndede opløsning skal filtreres gennem et 0,2 μm in-line lavproteinbindende filter under administration.
- 9) Når infusionen er fuldført, skal infusionsslangen skylles med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion med samme infusionshastighed som den, der blev brugt under den sidste del af infusionen.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for olipudase alfa er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I betragtning af tilgængelige data vedrørende delvist alvorlige infusionsrelaterede reaktioner fra kliniske kilder og sundhedspersoner, herunder fire tilfælde af overdosering hos børn på grund af fejl med hensyn til dosiseskaleringsregimet, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, konkluderede PRAC, at produktinformationen for produkter, der indeholder olipudase alfa, skal ændres i overensstemmelse hermed.

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for olipudase alfa er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder olipudase alfa, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.