

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenpozyme 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Xenpozyme 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Xenpozyme 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 4 mg Olipudase alfa*.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 0,60 mg Natrium.

Xenpozyme 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Olipudase alfa*.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche enthält 3,02 mg Natrium.

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 4 mg Olipudase alfa pro ml. Jede Durchstechflasche muss vor der Anwendung weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).

*Olipudase alfa ist eine rekombinante, humane, saure Sphingomyelinase, die mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Pulver zur Herstellung eines Konzentrats).
Weißes bis cremefarbenes, lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xenpozyme ist als Enzyersatztherapie zur Behandlung von Manifestationen eines Mangels an saurer Sphingomyelinase (ASMD) außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Typ A/B oder Typ B indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Xenpozyme sollte unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von ASMD oder anderen angeborenen Stoffwechselstörungen verfügt. Die Infusion von Xenpozyme ist von medizinischem Fachpersonal zu verabreichen, das Zugriff auf geeignete medizinische Notfallmaßnahmen hat, mit denen mögliche schwere Reaktionen wie schwerwiegende systemische Überempfindlichkeitsreaktionen behandelt werden können.

Dosierung

Der rasche Abbau von angereichertem Sphingomyelin (SM) durch Olipudase alfa führt zur Bildung von proinflammatorischen Abbauprodukten, die infusionsbedingte Reaktionen und/oder vorübergehend erhöhte Leberenzymwerte verursachen können.

Die Behandlung mit Xenpozyme muss immer mit einer Dosissteigerung gemäß den Schemata unten (siehe Tabellen 1 und 2) eingeleitet werden, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen, einschließlich Akute-Phase-Reaktionen, und Erhöhungen der Lebertransaminasen zu minimieren. Alle Anweisungen zur Dosierung und Verabreichung (siehe unten) sowie zur Zubereitung und Handhabung (siehe Abschnitt 6.6) sind zu befolgen, um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.9). Bitte beachten Sie, dass die Dosissteigerung für Kinder und Jugendliche von der für Erwachsene abweicht. Zusätzlich zum Schema zur Dosissteigerung muss die Infusionsrate bei jeder Dosis schrittweise erhöht werden (siehe Tabellen 3 und 4).

Zum Vorgehen nach versäumten Dosen siehe Informationen ebenfalls unten. Eine Heiminfusion sollte erst nach Abschluss der Dosissteigerungsphase in Betracht gezogen werden.

Die Xenpozyme-Dosis hängt bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) ≤ 30 vom tatsächlichen Körpergewicht und bei Patienten mit einem BMI > 30 vom optimalen Körpergewicht ab (siehe Abschnitte zu Patienten mit einem BMI > 30).

Erwachsene

Dosissteigerungsphase

Die empfohlene Anfangsdosis von Xenpozyme bei Erwachsenen beträgt 0,1 mg/kg* (für zusätzliche Hinweise siehe auch den Unterabschnitt zu versäumten Dosen), daran anschließend sollte die Dosis gemäß des in Tabelle 1 aufgeführten Schemas zur Dosissteigerung erhöht werden:

Tabelle 1: Dosissteigerung bei Erwachsenen

Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)	
Erste Dosis (Tag 1/Woche 0)	0,1 mg/kg*
Zweite Dosis (Woche 2)	0,3 mg/kg*
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg*
Vierte Dosis (Woche 6)	0,6 mg/kg*
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg*
Sechste Dosis (Woche 10)	1 mg/kg*
Siebte Dosis (Woche 12)	2 mg/kg*
Achte Dosis (Woche 14)	3 mg/kg* (empfohlene Erhaltungsdosis)

*Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird wie weiter unten beschrieben ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt.

Erhaltungsdosis

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Xenpozyme beträgt 3 mg/kg* alle 2 Wochen.

*Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird wie weiter unten beschrieben ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt.

Kinder und Jugendliche

Dosissteigerungsphase

Die empfohlene Anfangsdosis von Xenpozyme bei Kindern und Jugendlichen beträgt 0,03 mg/kg*, daran anschließend sollte die Dosis gemäß dem in Tabelle 2A aufgeführten Schema zur Dosissteigerung erhöht werden:

Tabelle 2A: Dosissteigerung bei Kindern und Jugendlichen

Kinder und Jugendliche (0 bis < 18 Jahre)	
Erste Dosis (Tag 1/Woche 0)	0,03 mg/kg*
Zweite Dosis (Woche 2)	0,1 mg/kg*
Dritte Dosis (Woche 4)	0,3 mg/kg*
Vierte Dosis (Woche 6)	0,3 mg/kg*
Fünfte Dosis (Woche 8)	0,6 mg/kg*
Sechste Dosis (Woche 10)	0,6 mg/kg*
Siebte Dosis (Woche 12)	1 mg/kg*
Achte Dosis (Woche 14)	2 mg/kg*
Neunte Dosis (Woche 16)	3 mg/kg* (empfohlene Erhaltungsdosis)

*Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird wie weiter unten beschrieben ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt.

Erhaltungsphase

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Xenpozyme beträgt 3 mg/kg* alle 2 Wochen.

*Bei Patienten mit einem BMI ≤ 30 wird das tatsächliche Körpergewicht zugrunde gelegt. Bei Patienten mit einem BMI > 30 wird wie weiter unten beschrieben ein optimales Körpergewicht zugrunde gelegt.

Patienten mit BMI > 30

Bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen mit einem Body-Mass-Index (BMI) > 30 wird das Körpergewicht zur Berechnung der Xenpozyme-Dosis mithilfe der folgenden Methode (für Dosissteigerungs- und Erhaltungsphase) geschätzt:

Körpergewicht (kg) für die Dosisberechnung = $30 \times (\text{tatsächliche Körpergröße in m})^2$

Beispiel:

Für einen Patienten mit:
einem BMI von 38,
einem Körpergewicht von 110 kg,
einer Größe von 1,70 m.

Zur Berechnung der zu verabreichenden Dosis wird ein Körpergewicht von $30 \times 1,70^2 = 86,7$ kg verwendet.

Versäumte Dosen

Eine Dosis wird als versäumt betrachtet, wenn sie nicht innerhalb von 3 Tagen nach dem vorgesehenen Datum verabreicht wird. Wenn eine Dosis von Xenpozyme versäumt wird, sollte die nächste Dosis wie unten beschrieben so schnell wie möglich verabreicht werden. Danach sollten die Gaben alle 2 Wochen ab dem Datum der letzten Verabreichung erfolgen. Das Schema zur Dosissteigerung für die Verabreichung von Xenpozyme verhindert eine schnelle Freisetzung von Kataboliten, die zu schwerwiegender Toxizität wie Leberentzündung/Transaminasenerhöhungen, schweren und lebensbedrohlichen infusionsassoziierten Reaktionen oder sogar zum Tod führen können (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 4.9). Ein Patient, bei dem keine weitgehende Entlastung erfolgt

ist oder bei dem aufgrund versäumter Dosen eine erneute Anreicherung vermutet wird, sollte die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.

Tabelle 2B: Xenpozyme-Dosierungsempfehlungen für Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche nach einer oder mehreren versäumten Dosen

Aufeinanderfolgende versäumte Dosen	Dosissteigerungsphase	Erhaltungsphase
Bei Versäumnis einer Infusion*	Die zuletzt vertragene Dosis sollte verabreicht werden, bevor die Dosissteigerung gemäß dem Schema für Erwachsene (Tabelle 1) oder für Kinder und Jugendliche (Tabelle 2A) fortgesetzt wird.	Die Erhaltungsdosis sollte verabreicht und der Behandlungsplan entsprechend angepasst werden.
Bei Versäumnis von 2 aufeinanderfolgenden Infusionen*	Eine um eine Dosisstufe niedrigere Dosis als die zuletzt vertragene Dosis (mit einer Mindestdosis von 0,3 mg/kg) sollte verabreicht werden, bevor die Dosissteigerung gemäß Tabelle 1 oder Tabelle 2A fortgesetzt wird.	Eine Dosis unterhalb der Erhaltungsdosis (d. h. 2 mg/kg) sollte verabreicht werden. Anschließend sollte für die folgenden Infusionen die Erhaltungsdosis (3 mg/kg) alle 2 Wochen verabreicht werden.
Bei Versäumnis von 3 oder mehr aufeinanderfolgenden Infusionen	Für Erwachsene, die das Schema zur Dosissteigerung nicht abgeschlossen haben, ist das Schema zur Dosissteigerung erneut mit der ersten Steigerungs-dosis, wie in Tabelle 1 beschrieben, zu beginnen. Für Kinder und Jugendliche, die das Schema zur Dosissteigerung nicht abgeschlossen haben, ist das Schema zur Dosissteigerung erneut mit der ersten Steigerungs-dosis, wie in Tabelle 2A beschrieben, zu beginnen.	Für Erwachsene, die 3 oder mehr aufeinanderfolgende Erhaltungsdosen versäumt haben, währenddessen sich Sphingomyelin möglicherweise wieder angereichert hat, wird dem behandelnden Arzt empfohlen, das Schema zur Dosissteigerung mit der ersten Steigerungs-dosis entsprechend Tabelle 1 erneut zu beginnen. Für Kinder und Jugendliche, die 3 oder mehr aufeinanderfolgende Erhaltungsdosen versäumt haben, währenddessen sich Sphingomyelin möglicherweise wieder angereichert hat, wird dem behandelnden Arzt empfohlen, das Schema zur Dosissteigerung mit der ersten Steigerungs-dosis entsprechend Tabelle 2A erneut zu beginnen.

* Falls die nächste geplante Infusion nach einer versäumten Dosis eine Dosis von 0,3 oder 0,6 mg/kg ist, sollte diese Dosis gemäß Tabelle 1 und Tabelle 2A bei 2 aufeinanderfolgenden Infusionen verabreicht werden.

Überwachung der Transaminasewerte

Transaminasewerte (Alaninaminotransferase [ALT] und Aspartataminotransferase [AST]) sollten vor Einleitung der Therapie bestimmt und während jeder Dosissteigerungsphase überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Transaminasewerte vor Infusionsbeginn über den Ausgangswert hinaus erhöht sind und mehr als das 2-Fache der ULN (*Upper Limit of Normal*, oberer Grenzwert einer Standardnormalverteilung) betragen, kann die Xenpozyme-Dosis in Abhängigkeit vom Ausmaß der Transaminaseerhöhung angepasst (Wiederholen oder Reduzieren der vorherigen Dosis) oder die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden. Benötigt ein Patient eine Dosisanpassung oder ein Aussetzen der Behandlung, sollte die Wiederaufnahme der Behandlung bei Erwachsenen entsprechend dem in Tabelle 1 und bei Kindern und Jugendlichen entsprechend dem in Tabelle 2A aufgeführten

Schema zur Dosissteigerung und den Empfehlungen im Falle versäumter Dosen (siehe Abschnitt zu versäumten Dosen) erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Xenopzyme ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Infusionen sind schrittweise durchzuführen, vorzugsweise mit einer Infusionspumpe.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Nach Rekonstitution und Verdünnung wird die Lösung als intravenöse Infusion verabreicht. Nur in Abwesenheit von infusionsbedingten Reaktionen darf die Infusionsgeschwindigkeit während der Infusion schrittweise erhöht werden (bei infusionsbedingten Reaktionen siehe Abschnitt 4.4). Die Infusionsgeschwindigkeit und die Infusionsdauer (+/- 5 min) eines jeden Schrittes der Infusion sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 aufgeführt.

Bei der Bestimmung der Infusionsgeschwindigkeit in den Tabellen 3 und 4 ist die Dosis aus dem Schema zur Dosissteigerung zu verwenden, die entweder in Tabelle 1 (Erwachsene) oder in Tabelle 2A (Kinder und Jugendliche) aufgeführt ist.

Tabelle 3: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei erwachsenen Patienten

Dosis* (mg/kg)	Infusionsgeschwindigkeit Infusionsdauer				Ungefähre Infusionsdauer
	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	
0,1	20 ml/h über 20 min	60 ml/h über 15 min	n. z.	n. z.	35 min
0,3 bis 3	3,33 ml/h über 20 min	10 ml/h über 20 min	20 ml/h über 20 min	33,33 ml/h über 160 min	220 min

h: Stunde; min: Minute; n. z.: nicht zutreffend

* Dosierung aus dem Schema zur Dosiserhöhung in Tabelle 1

Tabelle 4: Geschwindigkeit und Dauer der Infusionen bei Kindern und Jugendlichen

Dosis* (mg/kg)	Infusionsgeschwindigkeit Infusionsdauer				Ungefähre Infusionsdauer
	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	
0,03	0,1 mg/kg/h für die gesamte Dauer der Infusion	n. z.	n. z.	n. z.	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h über 20 min	ab 0,3 mg/kg/h	n. z.	n. z.	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h über 20 min	0,3 mg/kg/h über 20 min	ab 0,6 mg/kg/h	n. z.	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h über 20 min	0,3 mg/kg/h über 20 min	0,6 mg/kg/h über 20 min	ab 1 mg/kg/h	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: Stunde; min: Minute; n. z.: nicht zutreffend

* Dosierung aus dem Schema zur Dosiserhöhung in Tabelle 2A

Während der Infusion sollte auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen (IAR; *infusion-associated reactions*) wie Kopfschmerzen, Urtikaria, Fieber, Übelkeit und Erbrechen sowie andere Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeit geachtet werden. Je nach Schweregrad der Symptome kann die Infusion bei Bedarf verlangsamt, unterbrochen oder abgebrochen und geeignete medizinische Maßnahmen können eingeleitet werden.

Bei schwerer Überempfindlichkeitsreaktion und/oder anaphylaktischer Reaktion sollte die Behandlung mit Xenopzyme unverzüglich abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Am Ende der Infusion (wenn die Spritze oder der Infusionsbeutel leer ist) sollte die Infusionsleitung mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie im letzten Teil der Infusion gespült werden.

Heiminfusion während der Erhaltungsphase

Für Patienten, die mit der Erhaltungsdosis behandelt werden und ihre Infusionen gut vertragen, kann eine Heiminfusion unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal in Erwägung gezogen werden. Die Entscheidung für einen Wechsel der Patienten auf eine Heiminfusion sollte nach Beurteilung und auf Empfehlung des verschreibenden Arztes erfolgen.

Bei der Verabreichung von Xenopzyme muss eine geeignete medizinische Betreuung, einschließlich in Notfallmaßnahmen geschultes Personal, vorhanden sein. Bei anaphylaktischen oder anderen Akutreaktionen sind die Infusion von Xenopzyme unverzüglich abubrechen, geeignete medizinische Maßnahmen einzuleiten und ein Arzt zu konsultieren. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen sollten nachfolgende Infusionen nur in einer Umgebung erfolgen, in der eine Ausrüstung für Wiederbelebungsmaßnahmen verfügbar ist. Bei der Heiminfusion sollten die Dosis und Infusionsgeschwindigkeit identisch mit denen sein, die im klinischen Umfeld angewendet wurden und dürfen nicht ohne Anordnung durch den verschreibenden Arzt geändert werden. Bei versäumten Dosen oder verspäteter Infusion sollte der verschreibende Arzt kontaktiert werden, da nachfolgende Infusionen möglicherweise in einem überwachten klinischen Umfeld erfolgen müssen.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen Olipudase alfa oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Keine Überwindung der Blut-Hirn-Schranke

Es ist nicht zu erwarten, dass Xenopozyme die Blut-Hirn-Schranke überwindet oder zentralnervöse Manifestationen der Erkrankung beeinflusst.

Infusionsbedingte Reaktionen (IAR; *infusion-associated reactions*)

In klinischen Studien traten bei ca. 60 % der mit Xenopozyme behandelten Patienten IAR auf. Zu diesen IAR zählten Überempfindlichkeitsreaktionen und Akute-Phase-Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8). Die häufigsten IAR waren Kopfschmerzen, Urtikaria, Fieber, Übelkeit und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.8). IAR traten normalerweise während der Dauer der Infusion bis zu 24 Stunden nach Abschluss der Infusion auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Todesfälle, sind nach Überdosierung während der Dosissteigerungsphase aufgetreten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).

Überempfindlichkeit/Anaphylaxie

Von Patienten, die mit Xenopozyme behandelt wurden, sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien traten Überempfindlichkeitsreaktionen bei 9 (22,5 %) Erwachsenen und 9 (45 %) Kindern und Jugendlichen auf, darunter ein pädiatrischer Patient mit Anaphylaxie.

Behandlung

Die Patienten sollten während und für einen gemäß klinischer Beurteilung angemessenen Zeitraum nach der Infusion engmaschig überwacht werden. Die Patienten sind über die möglichen Symptome einer Überempfindlichkeit/Anaphylaxie aufzuklären und anzuweisen, bei Auftreten von Symptomen unverzüglich medizinische Hilfe aufzusuchen. Die Behandlung der IAR richtet sich nach dem Schweregrad der Anzeichen und Symptome und kann eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion von Xenopozyme, eine Senkung der Infusionsgeschwindigkeit und/oder eine geeignete medizinische Behandlung umfassen.

Bei schwerer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie ist Xenopozyme unverzüglich abzusetzen und eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten. Der verschreibende Arzt muss die Risiken und den Nutzen der erneuten Gabe von Xenopozyme nach einer Anaphylaxie oder schweren Überempfindlichkeitsreaktion abwägen. Wird eine erneute Verabreichung von Xenopozyme nach einer Anaphylaxie in Erwägung gezogen, sollte sich der verschreibende Arzt hinsichtlich der erneuten Verabreichung mit dem lokalen Vertreter von Sanofi beraten. Bei Patienten mit schwerer Überempfindlichkeit kann ein Desensibilisierungsverfahren für Xenopozyme in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei solchen Patienten ist bei der erneuten Verabreichung von Xenopozyme äußerste Vorsicht geboten und es muss eine geeignete Ausrüstung für Wiederbelebensmaßnahmen verfügbar sein.

Bei leichten oder mittelschweren IAR kann die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion vorübergehend unterbrochen, die Dauer der einzelnen Schritte bei einer Einzelinfusion verlängert und/oder die Dosis von Xenopozyme verringert werden. Wenn bei einem Patienten eine Dosisreduktion erforderlich ist, sollte die erneute Dosissteigerung gemäß dem in Tabelle 1 für Erwachsene und in Tabelle 2A für Kinder und Jugendliche beschriebenen Schema erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten können zur Vermeidung oder Verringerung allergischer Reaktionen mit Antihistaminika, Antipyretika und/oder Glucocorticoiden vorbehandelt werden.

Immunogenität

Bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen wurden während der klinischen Studien behandlungsbedingte Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA; *anti-drug antibodies*) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). IAR und Überempfindlichkeitsreaktionen können unabhängig von sich entwickelnden ADA auftreten. Die Mehrheit der IAR und Überempfindlichkeitsreaktionen war von leichter oder mittelschwerer Ausprägung und mit klinischen Standardverfahren zu behandeln.

Bei Patienten, bei denen eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf Olipudase alfa auftrat, kann ein Test auf IgE-ADA in Erwägung gezogen werden.

Auch wenn in den klinischen Studien kein Wirksamkeitsverlust berichtet wurde, kann ein Test auf IgG-ADA in Erwägung gezogen werden, falls das Ansprechen auf die Therapie nachlässt.

Vorübergehende Erhöhungen der Transaminasewerte

In klinischen Studien wurden vorübergehende Erhöhungen der Transaminasewerte (ALT oder AST) innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach der Infusion während der Dosissteigerungsphase von Xenopozyme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt der nächsten vorgesehenen Infusion waren diese erhöhten Transaminasewerte im Allgemeinen auf die Werte vor der Infusion von Xenopozyme zurückgegangen.

Die Transaminasewerte (ALT und AST) sollten einen Monat vor Einleitung der Xenopozyme-Therapie bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.2). Während der Dosissteigerung oder bei Wiederaufnahme der Behandlung nach versäumten Dosen sollten die Transaminasewerte innerhalb von 72 Stunden vor der nächsten vorgesehenen Xenopozyme-Infusion bestimmt werden. Wenn die Transaminasewerte zu Beginn bzw. vor einer Infusion während der Dosissteigerung mehr als das 2-Fache der ULN (*Upper Limit of Normal*, oberer Grenzwert einer Standardnormalverteilung) betragen, sollten die Transaminasewerte zusätzlich innerhalb von 72 Stunden nach dem Ende der Infusion bestimmt werden. Wenn die Transaminasewerte vor Infusionsbeginn über den Ausgangswert hinaus erhöht sind und mehr als das 2-Fache der ULN betragen, kann die Xenopozyme-Dosis in Abhängigkeit vom Ausmaß der Transaminaseerhöhung angepasst (Wiederholen oder Reduzieren der vorherigen Dosis) oder die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nach Erreichen der empfohlenen Erhaltungsdosis kann die Untersuchung der Transaminasewerte im Rahmen der routinemäßigen klinischen Behandlung der ASMD erfolgen.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 0,60 mg Natrium pro 4-mg-Durchstechflasche oder 3,02 mg Natrium pro 20-mg-Durchstechflasche, entsprechend 0,03 % beziehungsweise 0,15 % der von der WHO für einen Erwachsenen oder Jugendlichen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g und $\leq 0,08$ % beziehungsweise $\leq 0,38$ % der für ein Kind unter 16 Jahren maximal vertretbaren täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da es sich bei Olipudase alfa um ein rekombinantes, humanes Protein handelt, sind keine Cytochrom-P450-vermittelten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter wird geraten, während der Behandlung sowie bei Absetzen von Xenopozyme bis 14 Tage nach der letzten Dosisgabe eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Olipudase alfa bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Xenopozyme während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht wirksam verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt die möglichen Risiken, einschließlich derer für das ungeborene Kind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Olipudase alfa in die Muttermilch übergeht. Olipudase alfa wurde in der Milch säugender Mäuse nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Xenopozyme zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Olipudase alfa auf die männliche und weibliche Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da in klinischen Studien von Hypotonie berichtet wurde, kann Xenopozyme geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei mit Xenopozyme behandelten Patienten berichtet und kamen in Form von Extrasystolen im Kontext einer anamnestisch bekannten Kardiomyopathie bei einem (2,5 %) erwachsenen Patienten und in Form von anaphylaktischer Reaktion, Urtikaria, Ausschlag, Überempfindlichkeit und erhöhtem Alaninaminotransferasewert bei jeweils einem (5 %) pädiatrischen Patienten vor. Die Inzidenz schwerwiegender IAR aufgrund von Überempfindlichkeit war bei Kindern und Jugendlichen höher als bei Erwachsenen. Ein erwachsener Patient brach die Behandlung aufgrund eines wiederkehrenden Ausschlages ab.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren Kopfschmerzen (31,7 %), Urtikaria (26,7 %), Fieber (25 %), Übelkeit (20 %), Abdominalschmerzen (16,7 %), Erbrechen (16,7 %), Pruritus (13,3 %), Myalgie (13,3 %), Ausschlag (11,7 %), Schmerzen im Oberbauch (10 %), Erythem (10 %) und Erhöhung des C-reaktiven Protein-Werts (11,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die aus 4 klinischen Studien (eine Verträglichkeitsstudie mit erwachsenen Patienten, ASCEND, ASCEND-Peds und eine Verlängerungsstudie mit Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen) gepoolte Sicherheitsanalyse umfasste insgesamt 60 Patienten (40 Erwachsene sowie 20 Kinder und Jugendliche), die Xenpozyme in einer Dosis von bis zu 3 mg/kg alle 2 Wochen erhielten.

Nebenwirkungen, die in der gepoolten Sicherheitsanalyse der klinischen Studien berichtet wurden, sind in Tabelle 5 nach Systemorganklasse angegeben, wobei folgende Häufigkeitskategorien verwendet wurden: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 5: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei mit Xenpozyme behandelten Patienten in der gepoolten Analyse der klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaxie und Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Augenerkrankungen		Okuläre Hyperämie, Augenbeschwerden, Augenjucken
Herzerkrankungen		Palpitationen, Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hitzewallung, Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pharynxödem, pharyngeale Schwellung, Engegefühl im Hals, Giemen, Kehlkopfirritation, Dyspnoe, Rachenreizung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Abdominalschmerzen, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch	Diarrhö, abdominale Beschwerden, gastrointestinale Schmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria, Pruritus, Ausschlag, Erythem	Angioödem, fixes Exanthem, papulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, juckender Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, Knötchen, Makula
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Knochenschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Schmerz, Schüttelfrost, Schmerzen an der Katheterstelle, katheterstellenbedingte Reaktion, Pruritus an der Katheterstelle, Schwellung an der Katheterstelle, Ermüdung, Asthenie

Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Sehr häufig	Häufig
Untersuchungen	Erhöhung des C-reaktiven Proteins	Erhöhung der Alaninaminotransferase, Erhöhung der Aspartataminotransferase, Erhöhung des Serum-Ferritin-Werts, C-reaktives Protein anormal, Erhöhung der Körpertemperatur

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (IAR) einschließlich Überempfindlichkeit/anaphylaktische Reaktionen

IAR wurden bei 57,5 % der Erwachsenen und bei 65 % der Kinder und Jugendlichen berichtet. Symptome einer IAR, die am häufigsten bei erwachsenen Patienten berichtet wurden, waren Kopfschmerzen (25 %), Übelkeit (17,5 %), Urtikaria (17,5 %), Myalgie (12,5 %), Arthralgie (10 %), Fieber (10 %), Pruritus (10 %), Erbrechen (7,5 %), Abdominalschmerzen (7,5 %), Erythem (7,5 %) und Ermüdung (7,5 %). Symptome einer IAR, die am häufigsten bei Kindern und Jugendlichen berichtet wurden, waren Fieber (40 %), Urtikaria (40 %), Erbrechen (30 %), Erhöhung des C-reaktiven Proteins (20 %), Kopfschmerzen (20 %), Übelkeit (20 %), Erythem (15 %), Ausschlag (15 %), Erhöhung des Serum-Ferritin-Werts (15 %), Abdominalschmerzen (10 %) und Pruritus (10 %). IAR traten normalerweise während der Dauer der Infusion bis 24 Stunden nach Abschluss der Infusion auf.

IAR in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit, einschließlich Anaphylaxie, traten in klinischen Studien bei 30 % der Patienten auf, darunter 22,5 % Erwachsene und 45 % Kinder und Jugendliche. Die am häufigsten berichteten Symptome einer IAR in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit waren Urtikaria (25 %), Pruritus (10 %), Erythem (10 %) und Ausschlag (8,3 %).

Anaphylaktische Reaktionen wurden bei pädiatrischen Patienten sowohl in klinischen Studien als auch nach der Markteinführung berichtet. Bei einigen dieser Patienten wurden Anti-Olipudase-alfa-IgE-Antikörper nachgewiesen. Obwohl ein individuell angepasstes Desensibilisierungsschema bestimmten Patienten ermöglichte, die Langzeitbehandlung mit der empfohlenen Erhaltungsdosis wieder aufzunehmen, gab es auch Fälle, in denen die Desensibilisierung keinen Erfolg zeigte und die Behandlung aufgrund anaphylaktischer Reaktionen vor Erreichen der Erhaltungsdosis abgebrochen werden musste.

Bei 2 Erwachsenen und 3 Kindern und Jugendlichen waren die Symptome der IAR mit Veränderungen der Laborwerte (z. B. C-reaktives Protein, Ferritin) verbunden, was auf eine Akute-Phase-Reaktion hinweist.

Erhöhte Transaminasewerte

In den klinischen Studien wurden bei manchen der mit Xenpozyme behandelten Patienten während der Dosisescalationsphase vorübergehende Erhöhungen der Transaminasewerte (ALT oder AST) innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach einer Infusion berichtet. Diese erhöhten Werte gingen im Allgemeinen bis zur nächsten vorgesehenen Infusion auf die Transaminasewerte vor der vorherigen Infusion zurück.

Insgesamt gingen die mittleren ALT-Werte nach 52-wöchiger Behandlung mit Xenpozyme um 46,9 % und die AST-Werte um 40,2 % im Vergleich zu den Ausgangswerten zurück. Bei erwachsenen Patienten wiesen alle 16 Patienten mit zu Studienbeginn erhöhten ALT-Werten und 10 von 12 Patienten mit zu Studienbeginn erhöhten AST-Werten Werte im Normbereich auf.

Immunogenität

Insgesamt bildeten 19 von 40 (47,5 %) erwachsenen Patienten und 15 von 20 (75 %) Kindern und Jugendlichen, die mit Xenpozyme behandelt wurden, während der Behandlung Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA). Die mediane Zeit zur Serokonversion nach der ersten Infusion von Xenpozyme betrug bei Erwachsenen ungefähr 52 Wochen und bei Kindern und Jugendlichen 12 Wochen. Die Mehrheit der ADA-positiven Patienten (16 von 19 Erwachsenen und 10 von 15 Kindern und Jugendlichen) zeigten ein geringfügiges ADA-Ansprechen (Spitzentiter ≤ 400) oder wurden wieder ADA-negativ. Drei ADA-positive Erwachsene und 4 ADA-positive Kinder und Jugendliche entwickelten intermediäre ADA-Antworten (der Spitzentiter lag im Bereich von 800 - 6 400). Acht der 19 ADA-positiven Erwachsenen und 9 der 15 ADA-positiven Kinder und Jugendlichen hatten neutralisierende Antikörper, welche die Aktivität von Olipudase alfa hemmten. Lediglich 2 Erwachsene sowie 3 Kinder und Jugendliche wiesen zu mehr als einem Zeitpunkt neutralisierende Antikörper auf. Bei einem pädiatrischen Patienten kam es zu einer anaphylaktischen Reaktion und der Bildung von IgE-ADA sowie IgG-ADA mit einem Spitzentiter von 1 600.

Es wurden keine Auswirkungen von ADA auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Xenpozyme bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen beobachtet. Bei Patienten, die behandlungsbedingte ADA bildeten, traten bei einem größeren Anteil behandlungsbedingte IAR (einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen) auf als bei Patienten ohne behandlungsbedingte ADA (70,6 % vs. 46,2 %).

Kinder und Jugendliche

Abgesehen von einer höheren Inzidenz von IAR in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeit bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen war das Sicherheitsprofil von Xenpozyme bei Kindern und Jugendlichen sowie Erwachsenen ähnlich.

Langzeitanwendung

Die mediane Expositionsdauer betrug 4,95 Jahre (Spanne: 0,4 bis 9,6 Jahre) bei Erwachsenen und 6,15 Jahre (Spanne 4,3 bis 8,2 Jahre) bei Kindern und Jugendlichen. Insgesamt war das Muster der Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen bei der Langzeitanwendung beobachtet wurden, ähnlich dem im ersten Jahr der Behandlung.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fälle einer Xenpozyme-Überdosierung wurden bei Kindern und Jugendlichen während der Dosissteigerung berichtet. Bei einigen dieser Patienten traten innerhalb von 24 Stunden nach Behandlungsbeginn schwerwiegende Nebenwirkungen auf, darunter auch Todesfälle. Zu den wichtigsten klinischen Befunden gehörten Atemstillstand, Hypotonie, deutlich erhöhte Werte bei Leberfunktionstests und gastrointestinale Blutungen.

Es ist kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Xenpozyme bekannt. Im Falle einer Überdosierung muss die Infusion sofort gestoppt und der Patient in einem Krankenhaus engmaschig auf die Entwicklung von IAR, einschließlich Akute-Phase-Reaktionen, überwacht werden. Zur Behandlung von Nebenwirkungen siehe Abschnitte 4.4 und 4.8.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme, ATC-Code: A16AB25.

Wirkmechanismus

Olipudase alfa ist eine rekombinante, humane, saure Sphingomyelinase, die die Anreicherung von Sphingomyelin (SM) in den Organen von Patienten mit einem Mangel an saurer Sphingomyelinase (ASMD) reduziert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Olipudase alfa wurde in 3 klinischen Studien (ASCEND bei erwachsenen Patienten, ASCEND-Peds bei pädiatrischen Patienten und eine Verlängerungsstudie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten) an insgesamt 61 Patienten mit ASMD untersucht.

Klinische Studie bei erwachsenen Patienten

Die Studie ASCEND ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase II/III mit wiederholter Dosisgabe bei erwachsenen Patienten mit ASMD Typ A/B und B. Insgesamt 36 Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Xenpozyme oder Placebo zugewiesen. Die Behandlung wurde in beiden Gruppen als intravenöse Infusion einmal alle 2 Wochen verabreicht. Bei Patienten, die Olipudase alfa erhielten, wurde die Dosis von 0,1 mg/kg auf eine Zieldosis von 3 mg/kg erhöht. Die Studie wurde in 2 aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase zur Primäranalyse bis Woche 52, an die eine verlängerte Behandlungsphase von bis zu 4 Jahren anschloss.

Patienten, die in der Phase zur Primäranalyse in den Placeboarm randomisiert wurden, wechselten in der Verlängerungsphase auf die aktive Behandlung und wurden auf die Zieldosis von 3 mg/kg auftitriert, während die Patienten im ursprünglichen Xenpozyme-Arm die Behandlung fortsetzten.

Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, hatten eine Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) ≤ 70 % des Sollwerts, ein Milzvolumen von ≥ 6 -Fachen der Norm gemäß Magnetresonanztomografie (MRT) und Werte von ≥ 5 auf der Splenomegalie-bezogenen Skala (SRS). Insgesamt waren die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale zu Studienbeginn bei den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Das mediane Patientenalter betrug 30 Jahre (Spanne: 18-66 Jahre). Das mittlere (Standardabweichung, SD) Alter zum Zeitpunkt der ASMD-Diagnose betrug 18 (18,4) Jahre. Zu Studienbeginn waren bei 9 von 36 erwachsenen Patienten (25 %) neurologische Manifestationen zu erkennen, die mit der klinischen Diagnose ASMD Typ A/B übereinstimmten. Die anderen 27 Patienten wiesen eine klinische Diagnose auf, die mit ASMD Typ B übereinstimmte.

Diese Studie beinhaltete zwei voneinander getrennte primäre Wirksamkeitsendpunkte: die prozentuale Veränderung der DL_{CO} des Sollwerts und des Milzvolumens (MN; *multiples of normal*) gemäß MRT zwischen Studienbeginn und Woche 52.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die prozentuale Veränderung des Lebervolumens (MN) und der Thrombozytenzahl zwischen Studienbeginn und Woche 52. Pharmakodynamische Parameter (Ceramid-Wert und Lyso-Sphingomyelin [eine deacetylierte Form von SM]-Wert) wurden ebenfalls beurteilt.

In der Xenpozyme-Gruppe wurden in der 52-wöchigen Phase zur Primäranalyse im Vergleich zur Placebogruppe Verbesserungen bei der mittleren prozentualen Veränderung der DL_{CO} (% des Sollwerts) ($p = 0,0004$) und dem Milzvolumen ($p < 0,0001$) sowie dem mittleren Lebervolumen ($p < 0,0001$) und der Thrombozytenzahl ($p = 0,0185$) beobachtet. In Woche 26 der Behandlung, dem

ersten Zeitpunkt der Endpunktbeurteilung nach Dosisgabe, wurde eine signifikante Verbesserung der mittleren prozentualen Veränderung der DL_{CO} (% des Sollwerts), des Milzvolumens, des Lebert Volumens und der Thrombozytenzahl festgestellt.

Die Ergebnisse der Phase zur Primäranalyse bis Woche 52 sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Mittelwerte (SD) der Wirksamkeitsendpunkte zu Studienbeginn und adjustierte Mittelwerte (SE) der prozentualen Veränderung vom Studienbeginn bis Woche 52

	Placebo (N = 18)	Xenpozyme (N = 18)	Differenz [95%-KI]	p-Wert*
Primäre Endpunkte				
Mittlere DL _{CO} bei Studienbeginn (in % des Sollwerts)	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	n. z.	n. z.
Veränderung der DL _{CO} des Sollwerts vom Studienbeginn bis Woche 52 (%)	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Mittleres Milzvolumen zu Studienbeginn (MN)	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	n. z.	n. z.
Veränderung des Milzvolumens vom Studienbeginn bis Woche 52 (%)	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	< 0,0001
Sekundäre Endpunkte				
Mittleres Lebertvolumen zu Studienbeginn (MN)	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	n. z.	n. z.
Veränderung des Lebertvolumens vom Studienbeginn bis Woche 52 (%)	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	< 0,0001
Mittlere Thrombozytenzahl zu Studienbeginn (10 ⁹ /l)	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	n. z.	n. z.
Veränderung der Thrombozytenzahl vom Studienbeginn bis Woche 52 (%)	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

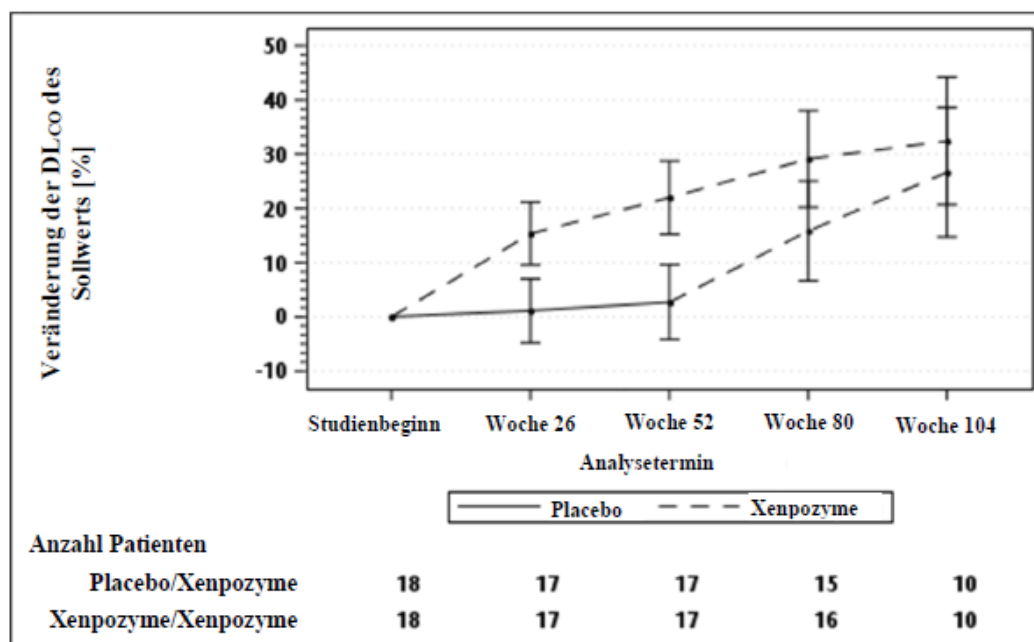
* Statistisch signifikant nach Korrektur für multiples Testen

n. z.: nicht zutreffend

Zusätzlich ging Lyso-Sphingomyelin, das im Plasma von ASMD-Patienten erheblich erhöht vorliegt, signifikant zurück, was eine Abnahme des Sphingomyelingehalts in den Geweben widerspiegelt. Die adjustierten Mittelwerte der prozentualen Veränderung zwischen Studienbeginn und Woche 52 (Standardfehler, SE) betrugen beim Lyso-Sphingomyelin-Plasmaspiegel vor der Infusion in der Behandlungsgruppe unter Xenpozyme -77,7 % (3,9) und in der Placebogruppe -5,0 % (4,2). Der histopathologisch beurteilte Sphingomyelingehalt in der Leber nahm zwischen Studienbeginn und Woche 52 in der Behandlungsgruppe unter Xenpozyme um 92,0 % (SE: 8,1) (verglichen mit +10,3 % [SE: 7,8] in der Placebogruppe) ab.

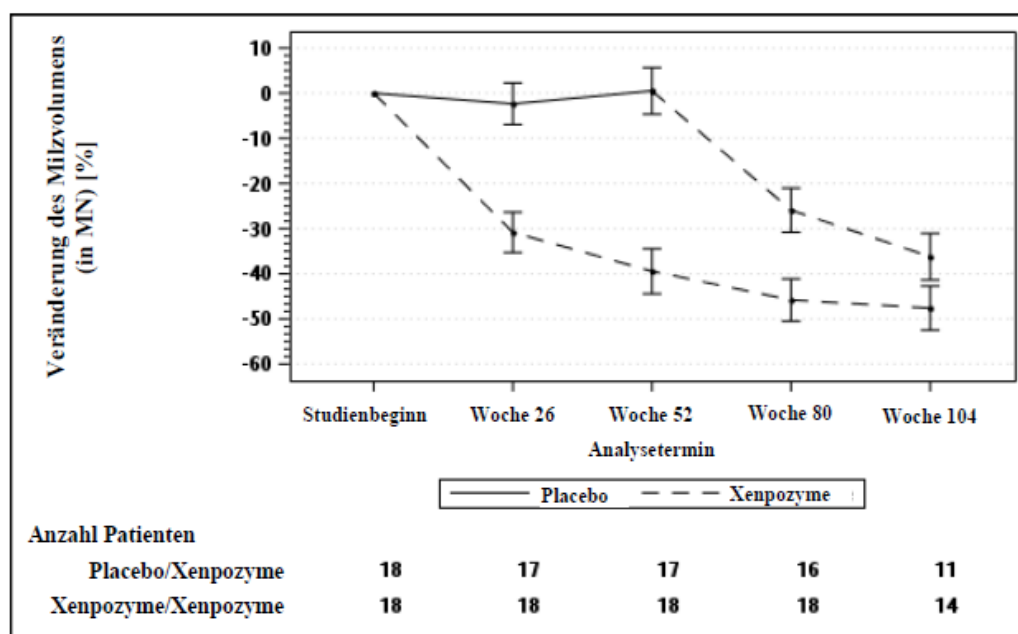
Siebzehn von 18 Patienten, die zuvor Placebo erhielten, und 18 von 18 Patienten, die zuvor in der Phase zur Primäranalyse 52 Wochen lang mit Olipudase alfa behandelt wurden, begannen eine bis zu 4-jährige Behandlung mit Olipudase alfa bzw. setzten diese bis zu 4 Jahre lang fort. Die anhaltenden Wirkungen von Olipudase alfa auf die Wirksamkeitsendpunkte bis Woche 104 sind in Abbildung 1 und Abbildung 2 sowie Tabelle 7 aufgeführt.

Abbildung 1: Darstellung der adjustierten Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der prozentualen Veränderung der DL_{CO} des Sollwerts vom Studienbeginn bis Woche 104 – mITT-Population



Die senkrechten Balken stellen die 95 %-KI der adjustierten Mittelwerte dar. Adjustierte Mittelwerte und 95 %-KI gemäß einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM; *mixed model repeated measures*) für die Daten bis zu Woche 104. Die Patienten der ursprünglichen Placebogruppe erhielten bis Woche 52 Placebo und wechselten danach zu Olipudase alfa.

Abbildung 2: Darstellung der adjustierten Mittelwerte und 95 %-Konfidenzintervalle der Veränderung des Milzvolumens (in MN) vom Studienbeginn bis Woche 104 – mITT-Population



Die senkrechten Balken stellen die 95 %-KI der adjustierten Mittelwerte dar. Adjustierte Mittelwerte und 95 %-KI gemäß einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) für die Daten bis zu Woche 104.

Die Patienten der ursprünglichen Placebogruppe erhielten bis Woche 52 Placebo und wechselten danach zu Olipudase alfa.

Tabelle 7: Adjustierte Mittelwerte der prozentualen Veränderung (SE) zwischen Studienbeginn und Woche 104 des Lebertumens (in MN) und der Thrombozytenzahl ($10^9/l$) bei mit Olipudase alfa behandelten Patienten nach 104 Wochen

	Vorherige Olipudase-alfa-Gruppe	
	Woche 52 (Beginn verlängerte Behandlungsphase)	Woche 104
N	17	14
Prozentuale Veränderung des Lebertumens (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahl (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: Anzahl Patienten

Verlängerungsstudie bei erwachsenen Patienten

Fünf erwachsene Patienten, die an einer unverblindeten Dosissteigerungsstudie mit ASMD-Patienten teilnahmen, setzten die Behandlung in einer unverblindeten Verlängerungsstudie fort und erhielten Olipudase alfa für eine Dauer von bis zu > 9 Jahren.

Im Studienverlauf wurden bei Erwachsenen anhaltende Verbesserungen der DL_{CO} (% des Sollwerts), des Milz- und Lebertumens sowie der Thrombozytenzahl im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Mittlere prozentuale Veränderung (SD) der Wirksamkeitsparameter zwischen Studienbeginn und Monat 78

	Monat 78 (N=5)
Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (% des Sollwerts) (SD)	55,3 % (48,1)
Prozentuale Veränderung des Milztumens (SD)	-59,5 % (4,7)
Prozentuale Veränderung des Lebertumens (SD)	-43,7 % (16,7)
Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahl (SD)	38,5 % (14,7)

N: Anzahl Patienten

Kinder und Jugendliche

Die Studie ASCEND-Peds (klinische Studie der Phase I/II) ist eine multizentrische, unverblindete Studie mit wiederholter Verabreichung zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der Gabe von Olipudase alfa über 64 Wochen bei pädiatrischen Patienten < 18 Jahren mit ASMD (Typ A/B und B). Darüber hinaus wurden in Woche 52 exploratorische Wirksamkeitsendpunkte in Bezug auf Organomegalie, Lungen- und Leberfunktion sowie Längenwachstum beurteilt.

Bei insgesamt 20 Patienten (4 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren, 9 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren und 7 Kleinkinder/Kinder im Alter von < 6 Jahren) wurde die Olipudase-alfa-Dosis im Rahmen eines Dosissteigerungsregimes von 0,03 mg/kg auf eine Zieldosis von 3 mg/kg erhöht. Die Behandlung wurde bis zu 64 Wochen lang als intravenöse Infusion einmal alle 2 Wochen verabreicht. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten ein Milztumens von ≥ 5 -Fachen der Norm gemäß MRT. Die Patienten waren über alle Altersgruppen von 1,5 bis 17,5 Jahren verteilt und beide Geschlechter waren gleichermaßen vertreten. Das mittlere (SD) Alter zum Zeitpunkt der ASMD-Diagnose betrug 2,5 (2,5) Jahre. Zu Studienbeginn waren bei 8 von 20 pädiatrischen Patienten (40 %) neurologische Manifestationen zu erkennen, die mit der klinischen Diagnose ASMD Typ A/B übereinstimmten. Die anderen 12 Patienten wiesen eine klinische Diagnose auf, die mit ASMD Typ B übereinstimmte.

Die Behandlung mit Olipudase alfa führte in Woche 52 zu Verbesserungen bei der mittleren prozentualen Veränderung der DL_{CO} des Sollwerts (in %), des Milz- und Lebervolumens, der Thrombozytenzahl und der Entwicklung des Längenwachstums (laut Z-Scores für Körpergröße) im Vergleich zum Studienbeginn (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Mittelwerte (SD) der Wirksamkeitsparameter und adjustierte Mittelwerte (SE) der prozentualen Veränderung vom Studienbeginn bis Woche 52 (alle Alterskohorten)

	Ausgangswert (N = 20)	Woche 52 (N = 20)
Mittlere DL _{CO} in % des Sollwerts (SD)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
Veränderung der DL _{CO} * des Sollwerts (%)		32,9 (8,3)
95 %-KI		13,4; 52,5
Mittleres Milzvolumen (in MN) (SD)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Veränderung des Milzvolumens (in MN) (%)		-49,2 (2,0)
95 %-KI		-53,4; -45,0
Mittleres Lebervolumen (in MN) (SD)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Veränderung des Lebervolumens (in MN) (%)		-40,6 (1,7)
95 %-KI		-44,1; -37,1
Mittlere Thrombozytenzahl [$10^9/l$] (SD)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Veränderung der Thrombozytenzahl (%)		34,0 (7,6)
95 %-KI		17,9; 50,1
Mittlere Körpergröße als Z-Scores (SD)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Veränderung der Z-Scores der Körpergröße (SD)*		0,6 (0,4)
95 %-KI		0,38; 0,73

*Die DL_{CO} wurde bei 9 pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren untersucht, bei denen der Test durchgeführt werden konnte. Die Veränderung der Körpergröße (Z-Score) wurde bei 19 pädiatrischen Patienten untersucht.

Zusätzlich waren die adjustierten Mittelwerte der Plasmaspiegel von Ceramid und Lyso-Sphingomyelin vor der Infusion nach 52 Wochen Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert um 57 % (SE: 5,1) bzw. 87,2 % (SE: 1,3) vermindert.

Die Wirkungen von Olipudase alfa auf Milz- und Lebervolumina sowie Thrombozytenzahl und die Körpergröße (Z-Scores) wurden bei allen in die Studie eingeschlossenen pädiatrischen Alterskohorten beobachtet.

Verlängerungsstudie bei pädiatrischen Patienten

Zwanzig pädiatrische Patienten, die an der ASCEND-Peds-Studie teilnahmen, setzten die Behandlung in einer unverblindeten Verlängerungsstudie fort und erhielten Olipudase alfa bis zu > 8 Jahre. Im Studienverlauf wurden bei pädiatrischen Patienten anhaltende Verbesserungen der Wirksamkeitsparameter (DL_{CO} (% des Sollwerts), Milz- und Lebervolumina, Thrombozytenzahlen, Körpergröße (Z-Scores) und Knochenalter) bis Monat 48 beobachtet (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Mittlere prozentuale Veränderung oder Veränderung (SD) zwischen Studienbeginn und Monat 48 (alle Alterskohorten) der Wirksamkeitsparameter

	Monat 48
n	5
Prozentuale Veränderung der DL _{CO} (% des Sollwerts) (SD)	60,3 (58,5)
n	7
Prozentuale Veränderung des Milzvolumens (SD)	-69,1 (4,1)
n	7
Prozentuale Veränderung des Lebervolumens (SD)	-55,4 (11,0)
n	5
Prozentuale Veränderung der Thrombozytenzahl (SD)	35,8 (42,4)
n	5
Veränderung der Körpergröße (Z-Scores) (SD)	2,3 (0,8)
n	7
Veränderung des Knochenalters (Monate) (SD)	18,5 (19,0)

n: Anzahl Patienten

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Olipudase alfa wurde bei 49 erwachsenen Patienten mit ASMD aus allen klinischen Studien untersucht, die eine oder mehrere Dosen erhalten hatten. Bei der Dosis von 3 mg/kg einmal alle 2 Wochen betrugen die mittlere (prozentualer Variationskoeffizient, % VK) Spitzenkonzentration ($C_{\max}$) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve über ein Dosierungsintervall ($AUC_{0-\tau}$) im Steady State 30,2 µg/ml (17 %) bzw. 607 µg·h/ml (20 %).

Resorption

Es erfolgt keine Resorption, da Xenopzyme intravenös angewendet wird.

Verteilung

Das geschätzte mittlere (% VK) Verteilungsvolumen von Olipudase alfa beträgt 13,1 l (18 %).

Biotransformation

Olipudase alfa ist ein rekombinantes, humanes Enzym und wird vermutlich proteolytisch zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut.

Elimination

Die mittlere (% VK) Clearance von Olipudase alfa beträgt 0,331 l/h (22 %). Die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) reichte von 31,9 bis 37,6 Stunden.

Linearität/Nichtlinearität

Olipudase alfa zeigte über den Dosisbereich von 0,03 bis 3 mg/kg eine lineare Pharmakokinetik. Nach einem Schema der Dosiserhöhung von 0,1 mg/kg bis zur Erhaltungsdosis von 3 mg/kg einmal alle 2 Wochen war die Akkumulation von Olipudase alfa im Plasma minimal.

Besondere Patientengruppen

Es gab keine klinisch bedeutsamen geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Olipudase alfa.

Populationspharmakokinetische Analysen deuteten darauf hin, dass die Exposition bei asiatischen Patienten (n = 2) und Patienten anderer Ethnien (n = 2) innerhalb des Expositionsbereichs lagen, der bei kaukasischen Patienten beobachtet wurde.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)

Populationspharmakokinetische Analysen wiesen auf keinen Unterschied bei der Exposition von älteren Patienten hin (in den klinischen Studien zu Xenpozyme waren nur 2 Patienten im Alter zwischen 65 und 75 Jahren eingeschlossen).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Olipudase alfa wurde bei 20 pädiatrischen Patienten, darunter 4 Jugendliche, 9 Kinder und 7 Kinder/Kleinkinder, beurteilt (Tabelle 11). Die Exposition gegenüber Olipudase alfa war bei pädiatrischen Patienten geringer als bei erwachsenen Patienten. Diese Unterschiede wurden jedoch nicht als klinisch bedeutsam erachtet.

Tabelle 11: Mittelwerte (% VK) pharmakokinetischer Parameter von Olipudase alfa nach Gabe von 3 mg/kg alle 2 Wochen bei Jugendlichen, Kindern und Kindern/Kleinkindern mit ASDM

Altersgruppe	Alter (Jahre)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-τ} (µg·h/ml)
Jugendliche (n = 4)	12 < 18	27,5 (8)	529 (7)
Kinder (n = 9)	6 < 12	24,0 (10)	450 (15)
Kinder/Kleinkinder (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Beschreibende Statistik der Post-hoc-Schätzer der Exposition im Steady State mithilfe der populationspharmakokinetischen Analyse.

AUC_{0-τ}: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve über ein Dosierungsintervall;

C_{max}: maximale Plasmakonzentration; n: Anzahl der Patienten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Olipudase alfa ist ein rekombinantes Protein und wird vermutlich proteolytisch abgebaut. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Olipudase alfa beeinflusst.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vier Patienten (11,1 %) mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (60 ml/min $\leq$ Kreatinin-Clearance < 90 ml/min) wurden in die ASCEND-Studie aufgenommen. Die Pharmakokinetik von Olipudase alfa zeigte bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung keine klinisch bedeutsamen Unterschiede. Die Auswirkungen einer mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Olipudase alfa sind nicht bekannt. Es ist nicht zu erwarten, dass Olipudase alfa über die Nieren ausgeschieden wird. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Olipudase alfa beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einmaliger Gabe und Toxizität bei wiederholter Gabe, die an Wildtyp-Tieren (Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen) durchgeführt wurden, lassen die präklinischen Daten bei Dosen, welche die für den Menschen empfohlene maximale Dosis (MRHD) um das 10-Fache überschreiten, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Beurteilung der Mutagenität und des kanzerogenen Potenzials von Olipudase alfa wurden nicht durchgeführt.

Bei Knockout-Mäusen für die saure Sphingomyelinase (ASMKO-Mäuse, ein Tiermodell für die ASDM) trat nach Verabreichung von Einzeldosen von Olipudase alfa in Form von intravenöser Bolusinjektion, die $\geq 3,3$ -mal höher waren als die MRHD, Mortalität auf. Allerdings zeigen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, dass die Verabreichung von Olipudase alfa über ein Schema zur

Dosissteigerung zu keiner substanzbezogenen Mortalität führte und den Schweregrad anderer Toxizitätsbefunde reduzierte, und zwar bis zur höchsten getesteten Dosis, die 10-mal höher war als die MRHD.

Bei trächtigen Mäusen, die täglich mit Olipudase alfa in einer Dosierung behandelt wurden, die geringer war als die Exposition beim Menschen unter der empfohlenen therapeutischen Erhaltungsdosis und Anwendungshäufigkeit, wurde eine erhöhte Anzahl von Exenzephalie beobachtet. Diese Inzidenz war geringfügig höher als die aus früheren Kontrolldaten. Die Relevanz dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt. Die tägliche intravenöse Anwendung von Olipudase alfa bei trächtigen Kaninchen führte in Dosierungen, die die Exposition beim Menschen bei der empfohlenen therapeutischen Erhaltungsdosis und Anwendungshäufigkeit signifikant überstiegen, nicht zu fötalen Fehlbildungen oder Abweichungen.

Bei Mäusen, denen am 7. postpartalen Tag 3 mg/kg Olipudase alfa verabreicht wurde, wurde Olipudase alfa 2 Tage nach der Verabreichung in der Milch nachgewiesen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methionin
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Saccharose

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

60 Monate.

Rekonstituiertes Arzneimittel

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Haltbarkeit nach Anbruch und Rekonstitution mit sterilem Wasser für Injektionszwecke wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C oder 6 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls die Verdünnung nicht sofort erfolgt, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch verantwortlich, welche normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten sollten.

Verdünntes Arzneimittel

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Haltbarkeit nach Verdünnung mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung auf 0,1 mg/ml bis 3,5 mg/ml wurde für 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und bis zu 12 Stunden (einschließlich Infusionsdauer) bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das verdünnte Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nach der Verdünnung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch verantwortlich, welche normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C, gefolgt von 12 Stunden (einschließlich Infusionsdauer) bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) nicht überschreiten sollten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Xenopzyme 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 5-ml-Durchstechflasche (TypI--Glas) mit silikonisiertem Lyophilisierungsstopfen aus Chlorbutylelastomer und Aluminiumversiegelung mit Flip-off-Schutzkappe aus Kunststoff.

Jede Packung enthält 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Xenopzyme 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer 20-ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit silikonisiertem Lyophilisierungsstopfen aus Chlorbutylelastomer und Aluminiumversiegelung mit Flip-off-Schutzkappe aus Kunststoff.

Jede Packung enthält 1, 5, 10 oder 25 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Infusionen sind schrittweise und vorzugsweise mit einer Infusionspumpe durchzuführen.

Zubereitung der Infusionslösung gemäß Dosierung

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt und dann mittels intravenöser Infusion verabreicht werden.

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Bei der Zubereitung der Infusionslösung dürfen zu keiner Zeit Filtervorrichtungen verwendet werden. Bei der Rekonstitution und Verdünnung ist Schaumbildung zu vermeiden.

- 1) Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen auf Grundlage des individuellen Patientengewichts und der verschriebenen Dosis bestimmen.
 $\text{Patientengewicht (kg)} \times \text{Dosis (mg/kg)} = \text{Patientendosis (in mg)}$. Zum Beispiel bei der Verwendung von 20-mg-Durchstechflaschen: $\text{Patientendosis (in mg)} \text{ geteilt durch } 20 \text{ mg/Durchstechflasche} = \text{Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen}$. Wenn die Anzahl an Durchstechflaschen einen Bruchteil enthält, zur nächsten ganzen Zahl aufrunden.
- 2) Erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank nehmen und ungefähr 20 bis 30 Minuten beiseitestellen, damit sie Raumtemperatur annehmen können.
- 3) Jede Durchstechflasche rekonstituieren, indem
 - 1,1 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in eine 4-mg-Durchstechflasche
 - 5,1 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in eine 20-mg-Durchstechflasche
 mit langsamer, tropfenweiser Zuführung an der Innenseite der Durchstechflasche gegeben wird.
- 4) Jede Durchstechflasche schräg halten und vorsichtig hin- und herrollen. Jede Durchstechflasche ergibt eine klare, farblose Lösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml.
- 5) Rekonstituierte Lösung in den Durchstechflaschen visuell auf Partikel und Verfärbung prüfen. Die Xenpozyme-Lösung muss klar und farblos sein. Durchstechflaschen mit lichtundurchlässigen Partikeln oder Verfärbungen dürfen nicht verwendet werden.
- 6) Das der verschriebenen Dosis entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung aus der geeigneten Anzahl an Durchstechflaschen entnehmen und mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung je nach Infusionsvolumen in einer Spritze oder einem Infusionsbeutel verdünnen (siehe Tabelle 12 für empfohlenes Gesamtvolumen der Infusion abhängig vom Alter und/oder Gewicht des Patienten).

Tabelle 12: Empfohlene Volumina für die Infusion

	Körpergewicht ≥ 3 kg bis < 10 kg	Körpergewicht ≥ 10 kg bis < 20 kg	Körpergewicht ≥ 20 kg (Kinder und Jugendliche < 18 Jahre)	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)
Dosis (mg/kg)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)
0,03	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	5	n. z.
0,1	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	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

- Variable Infusionsendvolumina nach Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen (siehe Tabelle 12):
 - Infusionslösung mit 0,1 mg/ml zubereiten, indem 0,25 ml (1 mg) der in Schritt 3) rekonstituierten Lösung und 9,75 ml 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung in einer leeren 10-ml-Spritze gemischt werden.
 - Erforderliches Volumen (ml) für die Patientendosis (mg) berechnen.
 Beispiel: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Anweisungen zur Verdünnung für ein Gesamtvolumen zwischen 5 und 20 ml mit einer Spritze:
 - Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung langsam an der Innenseite der leeren Spritze abgeben.

- Langsam eine ausreichende Menge an 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zugeben, um das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen zu erhalten (Schaumbildung in der Spritze vermeiden).
- Anweisungen zur Verdünnung für ein Gesamtvolumen ab 50 ml mit einem Infusionsbeutel:
 - Leerer Infusionsbeutel:
 - Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus Schritt 3) langsam in den sterilen Infusionsbeutel geeigneter Größe geben.
 - Langsam eine ausreichende Menge an 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zugeben, um das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen zu erhalten (Schaumbildung im Beutel vermeiden).
 - Vorgefüllter Infusionsbeutel:
 - Aus dem mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel ein entsprechendes Volumen der Natriumchlorid-Injektionslösung entnehmen, um ein Endvolumen wie in Tabelle 12 angegeben zu erhalten.
 - Langsam das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus Schritt 3) in den Infusionsbeutel geben (Schaumbildung im Beutel vermeiden).
- 7) Spritze oder Infusionsbeutel zum Mischen vorsichtig umdrehen. Nicht schütteln. Da es sich hierbei um eine Proteinlösung handelt, tritt nach dem Verdünnen gelegentlich eine leichte Ausflockung (beschrieben als dünne, transparente Fäden) auf.
- 8) Die verdünnte Lösung muss bei der Verabreichung durch einen 0,2-µm-Inline-LeitungsfILTER mit geringer Proteinbindung gefiltert werden.
- 9) Nach Abschluss der Infusion sollte die Infusionsleitung mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie im letzten Teil der Infusion gespült werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Juni 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Xenopzyme in den einzelnen Mitgliedsstaaten stimmt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Inhalt und Format des Schulungsprogramms einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und sonstige Aspekte des Programms mit der national zuständigen Behörde ab.

Ziel des Schulungsprogramms ist es, spezifische Sicherheitsbedenken zu minimieren.

Der MAH sorgt in allen Mitgliedsstaaten, in denen Xenopzyme vermarktet wird, dafür, dass alle Angehörige der Heilberufe und Patienten/Betreuungspersonen, die Xenopzyme voraussichtlich verschreiben, abgeben oder anwenden werden, über medizinisches Fachpersonal/Fachorganisationen Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien erhalten:

- Schulungsmaterial für Angehörige von Heilberufen
- Schulungsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen

1. Schulungsmaterial für Angehörige von Heilberufen

- 1.1. Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken bei einer Heiminfusion – Angehörige der Heilberufe

Der Leitfaden für Angehörige der Heilberufe enthält die folgenden Hauptelemente:

- Auf dem Deckblatt die Kontaktdaten des verschreibenden/behandelnden Arztes/des Zentrums, das jederzeit zu erreichen ist.
- Erinnerung daran, vor Beginn der Behandlung die Fachinformation (SmPC) zu lesen.
- Um sicherzustellen, dass auf das Risiko der Immunogenität, deren Überwachung und Behandlung geachtet wird, enthält der Leitfaden folgende Informationen:
 - Es ist erforderlich, dass bei einer Heiminfusion das medizinische Fachpersonal in Notfallmaßnahmen geschult ist und vor Infusionsbeginn Gerätschaften für Wiederbelebensmaßnahmen bereitgelegt haben muss.
 - Informationen zu Anzeichen und Symptomen von infusionsbedingten Reaktionen (IAR), schwerer Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie sowie empfohlene Maßnahmen zur Behandlung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei deren Auftreten.
 - Erinnerung daran, ausschließlich die vom Arzt verschriebene Erhaltungsdosis (mg/kg) zu verabreichen.
- Anweisung, sich an den verschreibenden/behandelnden Arzt zu wenden, wenn beim Patienten Anzeichen oder Symptome von IAR, Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie auftraten oder wenn eine oder mehrere Infusionen des Patienten versäumt oder verspätet durchgeführt wurden.
- Medizinische Beurteilung des Patienten vor Verabreichung der Heiminfusion.
- Anforderungen und Organisation der Heiminfusion, einschließlich Gerätschaften, Vorbehandlung und Notfallbehandlung.
- Einzelheiten zur Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels, einschließlich aller Schritte der Zubereitung, Rekonstitution, Verdünnung und Verabreichung, um dem Risiko von Medikationsfehlern vorzubeugen.
- Eine Berechnungsvorlage zur Herstellung der Infusionslösung auf Basis der verschriebenen Erhaltungsdosis und des Körpergewichts des Patienten mit dem Hinweis, die Berechnung und das Infusionsdatum zu dokumentieren.
- Die Berechnungsvorlage kann als Basis für die Dokumentation der Infusionsdaten in der Patientenakte dienen.

- Erinnerung zu prüfen, ob weitere Materialien benötigt werden.
- Erinnerung zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Ereignissen wie Medikationsfehlern, Schwangerschaft und Stillzeit.

2. Schulungsmaterialien für Patienten:

2.1 Patientenkarte zur sicheren Anwendung

Die Patientenkarte enthält die folgenden Elemente:

- Aufforderung an Patienten/Betreuungspersonen, unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn auf der Karte aufgeführte Anzeichen und Symptome von IAR, schwere Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie auftreten oder sich während und nach der Infusion verschlimmern, und dass dem behandelnden/verschreibenden Arzt das Ereignis zu melden ist.
- Kontaktdaten des verschreibenden/behandelnden Arztes/des Zentrums, das jederzeit zu erreichen ist.
- Aufforderung, dass Frauen im gebärfähigen Alter mit ihrem Arzt über die Notwendigkeit wirksamer Kontrazeptionsmaßnahmen während der Behandlung sowie bei Absetzen von Xenopozyme bis 14 Tage nach der letzten Dosisgabe, sprechen müssen.
- Aufforderung an Frauen im gebärfähigen Alter, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden und zu stillen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenpozyme 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Olipudase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 4 mg Olipudase alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Methionin

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Saccharose

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

5 Durchstechflaschen

10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

Weitere Informationen erhalten Sie hier: QR-Code scannen oder unter www.xenpozyme.info.sanofi

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Sofort nach der Verdünnung verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1659/005 1 Durchstechflasche
EU/1/22/1659/006 5 Durchstechflaschen
EU/1/22/1659/007 10 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xenpozyme 4 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Olipudase alfa
i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

4 mg

6. WEITERE ANGABEN

Sanofi B.V.-NL

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenpozyme 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Olipudase alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Olipudase alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Methionin

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Saccharose

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

5 Durchstechflaschen

10 Durchstechflaschen

25 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

Weitere Informationen erhalten Sie hier: QR-Code scannen oder unter www.xenpozyme.info.sanofi

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

Sofort nach der Verdünnung verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Xenpozyme 20 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Olipudase alfa
i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 mg

6. WEITERE ANGABEN

Sanofi B.V.-NL

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xenpozyme 4 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Xenpozyme 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Olipudase alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xenpozyme und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Xenpozyme verabreicht wird?
3. Wie ist Xenpozyme anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xenpozyme aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xenpozyme und wofür wird es angewendet?

Was ist Xenpozyme?

Xenpozyme enthält ein Enzym namens Olipudase alfa.

Wofür wird Xenpozyme angewendet?

Xenpozyme wird angewendet zur Behandlung einer vererbten Krankheit namens Saure-Sphingomyelinase-Mangel (ASMD). Es wird angewendet bei Kindern und Erwachsenen mit ASMD des Typs A/B oder B zur Behandlung von Anzeichen und Symptomen der ASMD, die außerhalb des Gehirns auftreten.

Wie wirkt Xenpozyme?

Patienten mit ASMD fehlt eine voll funktionsfähige Version des Enzyms saure Sphingomyelinase. Dies führt zu einer Anreicherung einer Substanz namens Sphingomyelin, die zur Schädigung von Organen wie Milz, Leber, Herz, Lunge und dem Blut führt. Olipudase alfa wirkt wie das natürliche Enzym und dient somit als Ersatz, was die Anreicherung von Sphingomyelin in den Organen verringert und die Anzeichen und Symptome behandelt.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Xenpozyme verabreicht wird?

Sie dürfen Xenpozyme nicht erhalten,

- wenn Sie lebensbedrohende allergische (anaphylaktische) Reaktionen auf Olipudase alfa (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ unten) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels hatten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sie können Nebenwirkungen bekommen, die als infusionsbedingte Reaktionen bezeichnet werden und durch die Infusion (Tropf) des Arzneimittels verursacht sein können. Diese Nebenwirkungen können auftreten, während Sie Xenpozyme erhalten oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion.

Sie können allergische Reaktionen (siehe Abschnitt 4) und Beschwerden wie Kopfschmerzen, einen erhabenen, juckenden Ausschlag (Nesselausschlag), Fieber, Übelkeit, Erbrechen und juckende Haut einschließen.

Wenn Sie vermuten, eine infusionsbedingte Reaktion zu haben, **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

Wenn Sie während der Infusion eine schwere allergische Reaktion haben, wird Ihr Arzt die Infusion abbrechen und eine geeignete medizinische Behandlung einleiten. Ihr Arzt wird die Risiken und den Nutzen der erneuten Gabe von Xenpozyme abwägen.

Wenn Sie eine leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktion haben, kann Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal die Infusion vorübergehend unterbrechen, die Infusionsgeschwindigkeit senken und/oder die Dosis reduzieren.

Möglicherweise gibt Ihnen Ihr Arzt auch andere Arzneimittel zur Vorbeugung oder Behandlung allergischer Reaktionen bzw. hat diese gegeben.

Bevor Sie mit der Behandlung beginnen und danach in regelmäßigen Abständen während der Dosissteigerungsphase wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leberfunktion (Messung der Leberenzym Spiegel) zu überprüfen (siehe Abschnitt 3).

Anwendung von Xenpozyme zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Xenpozyme bei Schwangeren vor. Xenpozyme ist möglicherweise für ungeborene Kinder schädlich, wenn es von Frauen während der Schwangerschaft angewendet wird. Xenpozyme sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Frauen, die schwanger werden könnten, sollten während der Behandlung mit Xenpozyme sowie bei Absetzen von Xenpozyme bis 14 Tage nach der letzten Dosisgabe, zuverlässige Maßnahmen zur Verhütung ergreifen.

Es ist nicht bekannt, ob Xenpozyme beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei Tieren wurde Xenpozyme in der Milch nachgewiesen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder vorhaben, zu stillen. Ihr Arzt wird Ihnen dann bei der Entscheidung helfen, ob Sie abstillen oder die Anwendung von Xenpozyme beenden sollten, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen von Xenpozyme für die Mutter zu berücksichtigen sind.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xenpozyme kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da ein niedriger Blutdruck auftreten kann (kann zu Ohnmachtsgefühl führen).

Xenpozyme enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,60 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 4-mg-Durchstechflasche oder 3,02 mg Natrium pro 20-mg-Durchstechflasche. Dies entspricht 0,03 % beziehungsweise 0,15 % der für einen Erwachsenen oder Jugendlichen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung und $\leq 0,08$ % beziehungsweise $\leq 0,38$ % der für ein Kind unter 16 Jahren maximal vertretbaren täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Xenpozyme anzuwenden?

Xenpozyme wird Ihnen als Infusion unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal gegeben, das über Erfahrung mit der Behandlung von ASMD oder anderen Stoffwechselstörungen verfügt.

Die Dosis, die Sie erhalten, richtet sich nach Ihrem Körpergewicht und wird Ihnen alle zwei Wochen gegeben. Die Behandlung beginnt mit einer niedrigen Arzneimitteldosis, die schrittweise erhöht wird. Die Infusion dauert üblicherweise ungefähr 3 bis 4 Stunden, kann aber je nach Beurteilung durch Ihren Arzt eine längere oder kürzere Zeit benötigen. Die Dauer kann während der Dosissteigerungsphase kürzer sein.

Erwachsene Patienten

Die empfohlene Anfangsdosis von Xenpozyme beträgt 0,1 mg pro kg Körpergewicht. Die Dosis wird planmäßig schrittweise alle 2 Wochen erhöht, bis die empfohlene Erhaltungsdosis von 3 mg pro kg Körpergewicht erreicht wird. Normalerweise dauert es bis zu 14 Wochen, bis die empfohlene Dosis erreicht ist. Dieser Vorgang kann aber nach Ermessen Ihres Arztes auch längere Zeit benötigen.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Anfangsdosis von Xenpozyme beträgt 0,03 mg pro kg Körpergewicht. Die nachfolgenden Dosen sollten gemäß einem Plan bis zur empfohlenen Erhaltungsdosis von 3 mg pro kg Körpergewicht alle 2 Wochen erhöht werden. Normalerweise dauert es bis zu 16 Wochen, bis die empfohlene Dosis erreicht ist. Dieser Vorgang kann aber nach Ermessen Ihres Arztes auch längere Zeit benötigen.

Heiminfusion

Ihr Arzt kann eine Heiminfusion von Xenpozyme in Erwägung ziehen, wenn Ihre Erhaltungsdosis erreicht wurde und Sie die Infusionen gut vertragen. Die Entscheidung für einen Wechsel zur Heiminfusion sollte nach Beurteilung und auf Empfehlung Ihres Arztes erfolgen. Wenn bei Ihnen während einer Xenpozyme-Infusion eine Nebenwirkung auftritt, kann die für die Heiminfusion zuständige Person die Infusion beenden und eine geeignete medizinische Behandlung einleiten.

Hinweise zur sachgemäßen Anwendung

Xenpozyme wird als intravenöse Infusion (Tropfinfusion in eine Vene) gegeben. Es wird als Pulver bereitgestellt, das vor der Gabe mit sterilem Wasser gemischt wird.

Wenn Sie mehr Xenpozyme erhalten haben, als Sie sollten

Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie bei der üblichen Gabe Ihrer Infusion eine Änderung vermuten.

Wenn Sie eine Infusion von Xenpozyme auslassen

Es ist wichtig, dass die Infusion alle 2 Wochen durchgeführt wird. Eine Infusion wird als versäumt betrachtet, wenn sie nicht innerhalb von 3 Tagen nach dem geplanten Infusionstermin gegeben wird. Je nach Anzahl der versäumten Infusionen muss Ihr Arzt möglicherweise wieder mit einer niedrigeren Dosis beginnen.

Wenn Sie eine Infusion versäumt haben oder einen geplanten Termin nicht einhalten können, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während und innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion des Arzneimittels wurden bei Patienten infusionsbedingte Reaktionen beobachtet.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen können plötzlich auftretende, schwere allergische Reaktionen, erheblichen, juckenden Ausschlag (Nesselausschlag), Ausschlag, erhöhte Leberenzymwerte und einen unregelmäßigen Herzschlag umfassen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine infusionsbedingte Reaktion oder eine allergische Reaktion auftritt.

Wenn Sie eine infusionsbedingte Reaktion haben, erhalten Sie möglicherweise zusätzliche Arzneimittel, um diese zu behandeln oder dieser zukünftig vorzubeugen. Bei einer schweren Infusionsreaktion kann Ihr Arzt die Infusion von Xenopozyme abbrechen und eine geeignete medizinische Behandlung einleiten.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen
- Erhabener, juckender Ausschlag (Nesselsucht)
- Fieber – erhöhte Körpertemperatur
- Übelkeit
- Bauchschmerzen
- Erbrechen
- Juckende Haut
- Muskelschmerzen
- Ausschlag
- Erhöhte Blutwerte bei Tests auf Entzündungen
- Schmerzen im Oberbauch
- Hautrötung

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Juckende oder rote Augen
- Gelenkschmerzen
- Ermüdung
- Ungewöhnliche Blutwerte bei Leberfunktionstests
- Durchfall
- Niedriger Blutdruck
- Atembeschwerden
- Bauchbeschwerden
- Ausschlag (verschiedene Arten von Ausschlag, manchmal mit Juckreiz)
- Rückenschmerzen
- Schmerzen
- Schüttelfrost
- Starkes Wärmegefühl
- Keuchen
- Reizung von Rachen und Kehlkopf

- Leberschmerzen
- Hautläsionen (wie etwa feste, erhabene oder rote, flache Veränderungen)
- Knochenschmerzen
- Schwächegefühl
- Schwere allergische Reaktionen
- Augenbeschwerden
- Schneller Herzschlag
- Starker Herzschlag, der schnell oder unregelmäßig sein kann
- Engegefühl und Schwellung des Rachens
- Schmerzen im Oberbauch
- Schnelles Anschwellen unter der Haut in Bereichen wie Gesicht, Rachen, Armen und Beinen, was lebensbedrohlich sein kann, wenn die Schwellung im Rachen die Atemwege blockiert
- Reaktionen an der Katheterstelle, darunter Schmerzen, Juckreiz oder Schwellung
- Ungewöhnliche Blutwerte bei Tests auf Entzündungen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Xenpozyme aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Xenpozyme nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nach der Verdünnung wird eine sofortige Anwendung empfohlen.

Wird die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet, kann sie bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden.

Nach der Verdünnung kann die Lösung bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C, gefolgt von 12 Stunden (einschließlich Infusionsdauer) bei Raumtemperatur, aufbewahrt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xenpozyme enthält

Der Wirkstoff ist Olipudase alfa. Eine Durchstechflasche enthält 4 mg oder 20 mg Olipudase alfa.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Methionin
- Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
- Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
- Saccharose

Siehe Abschnitt 2 „Xenpozyme enthält Natrium“.

Wie Xenpozyme aussieht und Inhalt der Packung

Xenpozyme ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche (4 mg oder 20 mg/Durchstechflasche).

Das Pulver ist ein weißes bis cremeweißes, gefriergetrocknetes Pulver.

Das Mischen mit sterilem Wasser ergibt eine klare, farblose Lösung. Die Lösung muss vor der Infusion weiter verdünnt werden.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 04 36 996

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel.: +43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen sowie auf der Internetseite www.xenpozyme.info.sanofi oder durch Scannen des nachfolgenden QR-Codes (auch auf dem Umkarton abgebildet) mit einem Smartphone verfügbar.

<Platzhalter für QR-Code>

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Zubereitung der Infusionslösung gemäß Dosierung

Das Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt und dann mittels intravenöser Infusion verabreicht werden.

Rekonstitution und Verdünnung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Bei der Zubereitung der Infusionslösung dürfen zu keiner Zeit Filtervorrichtungen verwendet werden. Bei der Rekonstitution und Verdünnung ist Schaumbildung zu vermeiden.

- 1) Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen auf Grundlage des individuellen Patientengewichts und der verschriebenen Dosis bestimmen.
 $\text{Patientengewicht (kg)} \times \text{Dosis (mg/kg)} = \text{Patientendosis (in mg)}$. Zum Beispiel bei der Verwendung von 20-mg-Durchstechflaschen: $\text{Patientendosis (in mg)} \div 20 \text{ mg/Durchstechflasche} = \text{Anzahl der zu rekonstituierenden Durchstechflaschen}$. Wenn die Anzahl an Durchstechflaschen einen Bruchteil enthält, zur nächsten ganzen Zahl aufrunden.

- 2) Erforderliche Anzahl an Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank nehmen und ungefähr 20 bis 30 Minuten beiseitestellen, damit sie Raumtemperatur annehmen können.
- 3) Jede Durchstechflasche rekonstituieren, indem
 - 1,1 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in eine 4-mg-Durchstechflasche
 - 5,1 ml steriles Wasser für Injektionszwecke in eine 20-mg-Durchstechflasche
 mit langsamer, tropfenweiser Zuführung an der Innenseite der Durchstechflasche gegeben wird.
- 4) Jede Durchstechflasche schräg halten und vorsichtig hin- und herrollen. Jede Durchstechflasche ergibt eine klare, farblose Lösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml.
- 5) Rekonstituierte Lösung in den Durchstechflaschen visuell auf Partikel und Verfärbung prüfen. Die Xenopozyme-Lösung muss klar und farblos sein. Durchstechflaschen mit lichtundurchlässige Partikeln oder Verfärbungen dürfen nicht verwendet werden.
- 6) Das der verschriebenen Dosis entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung aus der geeigneten Anzahl an Durchstechflaschen entnehmen und mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung je nach Infusionsvolumen in einer Spritze oder einem Infusionsbeutel verdünnen (siehe Tabelle 1 für empfohlenes Gesamtvolumen der Infusion abhängig vom Alter und/oder Gewicht des Patienten).

Tabelle 1: Empfohlene Volumina für die Infusion

	Körpergewicht ≥ 3 kg bis < 10 kg	Körpergewicht ≥ 10 kg bis < 20 kg	Körpergewicht ≥ 20 kg (Kinder und Jugendliche < 18 Jahre)	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre)
Dosis (mg/kg)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)	Gesamtvolumen der Infusion (ml)
0,03	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	5	n. z.
0,1	Variables Volumen abhängig vom Körpergewicht	5	10	20
0,3	5	10	20	100
0,6	10	20	50	100
1,0	20	50	100	100
2,0	50	75	200	100
3,0	50	100	250	100

- Variable Infusionsendvolumina nach Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen (siehe Tabelle 1):
 - Infusionslösung mit 0,1 mg/ml zubereiten, indem 0,25 ml (1 mg) der in Schritt 3) rekonstituierten Lösung und 9,75 ml 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung in einer leeren 10-ml-Spritze gemischt werden.
 - Erforderliches Volumen (ml) für die Patientendosis (mg) berechnen.
Beispiel: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Anweisungen zur Verdünnung für ein Gesamtvolumen zwischen 5 und 20 ml mit einer Spritze:
 - Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung langsam an der Innenseite der leeren Spritze abgeben.
 - Langsam eine ausreichende Menge an 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zugeben, um das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen zu erhalten (Schaumbildung in der Spritze vermeiden).
- Anweisungen zur Verdünnung für ein Gesamtvolumen ab 50 ml mit einem Infusionsbeutel:
 - Leerer Infusionsbeutel:
 - Das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus Schritt 3) langsam in den sterilen Infusionsbeutel geeigneter Größe geben.

- Langsam eine ausreichende Menge an 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung zugeben, um das erforderliche Gesamtinfusionsvolumen zu erhalten (Schaumbildung im Beutel vermeiden).
- Vorgefüllter Infusionsbeutel:
 - Aus dem mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel ein entsprechendes Volumen der Natriumchlorid-Injektionslösung entnehmen, um ein Endvolumen wie in Tabelle 1 angegeben zu erhalten.
 - Langsam das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung aus Schritt 3) in den Infusionsbeutel geben (Schaumbildung im Beutel vermeiden).
- 7) Spritze oder Infusionsbeutel zum Mischen vorsichtig umdrehen. Nicht schütteln. Da es sich hierbei um eine Proteinlösung handelt, tritt nach dem Verdünnen gelegentlich eine leichte Ausflockung (beschrieben als dünne, transparente Fäden) auf.
- 8) Die verdünnte Lösung muss bei der Verabreichung durch einen 0,2-µm-Inline-LeitungsfILTER mit geringer Proteinbindung gefiltert werden.
- 9) Nach Abschluss der Infusion sollte die Infusionsleitung mit 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Injektionslösung mit der gleichen Infusionsgeschwindigkeit wie im letzten Teil der Infusion gespült werden.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Olipudase alfa zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht neuer verfügbarer Daten zu anaphylaktischen Reaktionen aus Spontanmeldungen, einschließlich eines Falles mit positiven Re-Challenges trotz Desensibilisierung, ist der PRAC der Ansicht, dass neue Informationen zum Auftreten anaphylaktischer Reaktionen eingegangen sind, die dem verschreibenden Arzt zur Verfügung gestellt werden müssen. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Olipudase alfa enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Olipudase alfa der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das Olipudase alfa enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.