

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Хепрозуме 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа 20 mg олипудаза алфа (olipudase alfa)\*.

След реконституиране, всеки флакон съдържа 4 mg олипудаза алфа на ml. Всеки флакон трябва допълнително да се разрежи преди употреба (вж. точка 6.6).

\*Олипудаза алфа е рекомбинантна човешка кисела сфингомиелиназа и се произвежда в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 3,02 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)  
Бял до почти бял лиофилизиран прах.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Хепрозуме е показан като ензимна заместителна терапия за лечение на прояви на дефицит на кисела сфингомиелиназа (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) без засягане на централната нервна система (ЦНС) при педиатрични и възрастни пациенти с тип А/В или тип В.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Хепрозуме трябва да се наблюдава от медицински специалист с опит в лечението на ASMD или други наследствени метаболитни нарушения. Инфузията Хепрозуме трябва да се прилага от медицински специалист с достъп до подходящи средства за медицинска помощ за овладяване на потенциални тежки реакции като сериозни системни реакции на свръхчувствителност.

### Дозировка

Бързият метаболизъм на кумулирания сфингомиелин (sphingomyelin, SM) чрез олипудаза алфа генерира провъзпалителни разпадни продукти, които могат да предизвикат реакции, свързани с инфузията, и/или преходно повишаване на чернодробните ензими. Схема за повишаване на дозата може да сведе до минимум повечето от тези нежелани събития (вж. точка 5.3).

Дозата Хенпрозуме се основава на актуалното телесно тегло за пациент с индекс на телесна маса (ИТМ)  $\leq 30$  или оптималното телесно тегло за пациент с ИТМ  $> 30$  (вж. раздела за пациенти с ИТМ  $> 30$ ).

### Възрастни

#### *Фаза на повишаване на дозата*

Препоръчителната начална доза Хенпрозуме е 0,1 mg/kg\* за възрастни (вж. също подраздела за пропуснати дози за допълнителни указания) и впоследствие дозата трябва да се увеличи в съответствие със схемата за повишаване на дозата, представен в Таблица 1:

**Таблица 1: Схема за повишаване на дозата при възрастни**

Възрастни пациенти ( $\geq 18$ години)	
Първа доза (Ден 1/Седмица 0)	0,1 mg/kg*
Втора доза (Седмица 2)	0,3 mg/kg*
Трета доза (Седмица 4)	0,3 mg/kg*
Четвърта доза (Седмица 6)	0,6 mg/kg*
Пета доза (Седмица 8)	0,6 mg/kg*
Шеста доза (Седмица 10)	1 mg/kg*
Седма доза (Седмица 12)	2 mg/kg*
Осма доза (Седмица 14)	3 mg/kg*(препоръчителна поддържаща доза)

\*Актуалното телесно тегло трябва да се използва при пациенти с ИТМ  $\leq 30$ . При пациенти с ИТМ  $> 30$  трябва да се използва оптималното телесно тегло, както е описано по-долу.

#### *Фаза на поддържане*

Препоръчителната поддържаща доза Хенпрозуме е 3 mg/kg\* на всеки 2 седмици.

\*Актуалното телесно тегло трябва да се използва при пациенти с ИТМ  $\leq 30$ . При пациенти с ИТМ  $> 30$  трябва да се използва оптималното телесно тегло, както е описано по-долу.

### Педиатрична популация

#### *Фаза на повишаване на дозата*

Препоръчителната начална доза Хенпрозуме е 0,03 mg/kg\* за педиатрични пациенти и впоследствие дозата трябва да се увеличи в съответствие с режима за повишаване на дозата, представен в Таблица 2:

**Таблица 2: Схема за повишаване на дозата при педиатрични пациенти**

Педиатрични пациенти (0 до $<18$ години)	
Първа доза (Ден 1/Седмица 0)	0,03 mg/kg*
Втора доза (Седмица 2)	0,1 mg/kg*
Трета доза (Седмица 4)	0,3 mg/kg*
Четвърта доза (Седмица 6)	0,3 mg/kg*
Пета доза (Седмица 8)	0,6 mg/kg*
Шеста доза (Седмица 10)	0,6 mg/kg*
Седма доза (Седмица 12)	1 mg/kg*
Осма доза (Седмица 14)	2 mg/kg*
Девета доза (Седмица 16)	3 mg/kg* (препоръчителна поддържаща доза)

\*Актуалното телесно тегло трябва да се използва при пациенти с ИТМ  $\leq 30$ . При пациенти с ИТМ  $> 30$  трябва да се използва оптималното телесно тегло, както е описано по-долу.

### Фаза на поддържане

Препоръчителната поддържаща доза Хепрозуме е 3 mg/kg\* на всеки 2 седмици.

\*Актуалното телесно тегло трябва да се използва при пациенти с ИТМ  $\leq 30$ . При пациенти с ИТМ  $> 30$  трябва да се използва оптималното телесно тегло, както е описано по-долу.

### Пациенти с ИТМ > 30

При възрастни и педиатрични пациенти с индекс на телесна маса (ИТМ)  $> 30$ , телесното тегло, което се използва за изчисляване на дозата Хепрозуме, се изчислява по следния метод (за фази на повишаване на дозата и поддържане).

Телесно тегло (kg), което се използва за изчисляване на дозата =  $30 \times$  (актуалната височина в m)<sup>2</sup>

Пример:

За пациент с:

ИТМ 38

телесно тегло 110 kg

височина 1,7 m

Дозата, която трябва да се приложи, ще бъде изчислена като се използва телесно тегло  $30 \times 1,7^2 = 86,7$  kg.

### Пропуснати дози

Една доза се счита за пропусната, когато не е приложена в рамките на 3 дни от планираната дата. Когато е пропусната доза Хепрозуме, следващата доза трябва да бъде приложена, както е описано по-долу, възможно най-скоро. След това прилагането трябва да се планира на всеки 2 седмици от датата на последното приложение.

#### По време на фазата на повишаване на дозата

- Ако е пропусната 1 инфузия: трябва да се приложи последната поносима доза, преди да се продължи с повишаването на дозата според схемата при възрастни (Таблица 1) или при педиатрични пациенти (Таблица 2).
- Ако са пропуснати 2 последователни инфузии: трябва да се приложи доза, по-ниска с 1 ниво от последната поносима доза (като се използва минимална доза 0,3 mg/kg), преди да се продължи с повишаването на дозата съгласно Таблица 1 или Таблица 2.
- Ако са пропуснати 3 или повече последователни инфузии: повишаването на дозата трябва да се възобнови с 0,3 mg/kg съгласно Таблица 1 или Таблица 2.

При следващата планирана инфузия след пропусната доза, ако приложената доза е 0,3 или 0,6 mg/kg, тази доза трябва да се приложи два пъти съгласно Таблица 1 и Таблица 2.

#### По време на фазата на поддържане

- Ако е пропусната 1 поддържаща инфузия: поддържащата доза трябва да се приложи и съответно схемата на лечение да се коригира.
- Ако са пропуснати 2 последователни поддържащи инфузии: трябва да се приложи доза с 1 ниво под поддържащата доза (напр. 2 mg/kg). След това за следващите инфузии трябва да се прилага поддържащата доза (3 mg/kg) на всеки 2 седмици.
- Ако са пропуснати 3 или повече последователни поддържащи инфузии: повишаването на дозата трябва да се възобнови с 0,3 mg/kg съгласно Таблица 1 или Таблица 2.

### Проследяване на нивото на трансаминазите

Нивата на трансаминазите (аланин аминотрансфераза [ALT] и аспартат аминотрансфераза [AST]) трябва да се определят преди започване на лечението и да се проследяват по време на всяка фаза на повишаване на дозата (вж. точка 4.4). Ако нивата на трансаминазите преди инфузията са повишени над изходното ниво и  $>2$  пъти над горната граница на нормата (ГН), дозата Хепрозуме може да се коригира (да се повтори предишната доза или се намали) или

лечението да бъде временно преустановено в съответствие със степента на повишаване на трансминазите. Ако пациентът се нуждае от корекция на дозата или прекъсване на лечението, повторното започване на лечението трябва да следва схемата за повишаване на дозата, описан в Таблица 1 и Таблица 2 съответно за възрастни и педиатрични пациенти, и препоръките в случай на пропуснати дози (вж. раздела за пропуснати дози).

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст*

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

### Начин на приложение

Хепрозулте е само за интравенозно приложение. Инфузиите трябва да се прилагат поетапно, за предпочитане с помощта на инфузионна помпа.

За инструкции относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

След реконституиране и разреждане разтворът се прилага като интравенозна инфузия. Скоростта на инфузия трябва да се увеличава постепенно по време на инфузията само при липса на реакции, свързани с инфузията (в случай на реакции, свързани с инфузията, вж. точка 4.4.). Скоростта на инфузията и продължителността на инфузията (+/- 5 минути) за всяка стъпка на инфузията са подробно описани в Таблица 3 и Таблица 4:

**Таблица 3: Скорост на инфузията и продължителност на инфузията при възрастни пациенти**

Доза(mg/kg)	Скорост на инфузията Продължителност на инфузията				Средна продължителност на инфузията
	стъпка 1	стъпка 2	стъпка 3	стъпка 4	
0,1	20 ml/час за 20 мин.	60 ml/час за 15 мин.	NA	NA	35 мин.
0,3 до 3	3,33 ml/час за 20 мин.	10 ml/час за 20 мин.	20 ml/час за 20 мин.	33,33 ml/час за 160 мин.	220 мин.

мин.: минута; NA: Неприложимо

**Таблица 4: Скорости на инфузията и продължителност на инфузията при педиатрични пациенти**

Доза (mg/kg)	Скорост на инфузията Продължителност на инфузията				Средна продължителност на инфузията
	стъпка 1	стъпка 2	стъпка 3	стъпка 4	
0,03	0,1 mg/kg/час за цялата продължителност на инфузията	NA	NA	NA	18 мин.

0,1	0,1 mg/kg/час за 20 мин.	0,3 mg/kg/час занапред	NA	NA	35 мин.
0,3	0,1 mg/kg/час за 20 мин.	0,3 mg/kg/час за 20 мин.	0,6 mg/kg/час занапред	NA	60 мин.
0,6	0,1 mg/kg/час за 20 мин.	0,3 mg/kg/час за 20 мин.	0,6 mg/kg/час за 20 мин.	1 mg/kg/час занапред	80 мин.
1					100 мин.
2					160 мин.
3					220 мин.

мин.: минута; NA: Неприложимо

Признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията (РСИ), като главоболие, уртикария, пирексия, гадене и повръщане и други признаци или симптоми на свръхчувствителност трябва да се проследяват по време на инфузията. В зависимост от тежестта на симптомите, инфузията може да бъде забавена, спряна или прекратена и при необходимост да се започне подходящо медицинско лечение.

В случай на тежка свръхчувствителност и/или анафилактична реакция, лечението с Хепрозуме трябва да се прекрати незабавно (вж. точка 4.4).

В края на инфузията (след като спринцовката или инфузионният сак са празни), инфузионната система трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва същата скорост на инфузия като тази, използвана за последната част от инфузията.

#### Инфузия в домашни условия по време на поддържащата фаза

Инфузия в домашни условия под наблюдението на медицински специалист може да се обмисли при пациенти, които са на поддържаща доза и понасят добре инфузиите. Решението за преминаване на пациентите на инфузия в домашни условия трябва да се вземе след оценка и препоръка от предписващия лекар.

Подходяща медицинска помощ, включително персонал, обучен за спешни мерки, трябва да бъде на разположение, когато се прилага Хепрозуме. Ако се появят анафилактични или други остри реакции, незабавно прекратете инфузията на Хепрозуме, започнете подходящо медицинско лечение и потърсете съвет от лекар. Ако се появят тежки реакции на свръхчувствителност, последващите вливания трябва да се извършват само в среда, където са налични мерки за реанимация. Дозата и скоростта на инфузията трябва да останат постоянни, докато сте у дома, и не трябва да се променят без наблюдение на предписващия лекар. В случай на пропуснати дози или отложена инфузия, трябва да се свържете с предписващия лекар.

### **4.3 Противопоказания**

Животозастрашаваща свръхчувствителност (анафилактична реакция) към олипудаза алфа или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### Преминаване през кръвно-мозъчната бариера

Не се очаква Хепрозуме да преминава през кръвно-мозъчната бариера или да модулира проявите на заболяването от страна на ЦНС.

### Реакции, свързани с инфузията (РСИ)

РСИ се наблюдават при приблизително 58% от пациентите, лекувани с Хепрозуме в клинични проучвания. Тези РСИ включват реакции на свръхчувствителност и реакции на остра фаза (вж. точка 4.8). Най-честите РСИ са главоболие, уртикария, пирексия, гадене и повръщане (вж. точка 4.8). РСИ обикновено се появяват между времето на инфузията и до 24 часа след приключване на инфузията.

### Свръхчувствителност/анафилаксия

Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, са съобщени при пациенти, лекувани с Хепрозуме (вж. точка 4.8). В клинични проучвания реакции на свръхчувствителност се наблюдават при 7 (17,5%) възрастни и 9 (45%) педиатрични пациенти, включително един педиатричен пациент, който е получил анафилаксия.

### Овластяване

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на и за подходящ период от време след инфузията, въз основа на клинична преценка. Пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалните симптоми на свръхчувствителност/анафилаксия и инструктирани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако се появят симптоми. Овластяването на РСИ трябва да се основава на тежестта на признаците и симптомите и може да включва временно прекъсване на инфузията Хепрозуме, намаляване на скоростта на инфузия и/или подходящо медицинско лечение.

Ако се появи тежка свръхчувствителност или анафилаксия, Хепрозуме трябва да се преустанови незабавно и да се започне подходящо медицинско лечение. Пациентът, който е получил анафилаксия в клиничното проучване, е подложен на индивидуализирана схема на десенсибилизация, която е позволила на пациента да възобнови дългосрочното лечение с Хепрозуме с препоръчителната поддържаща доза. Предписващият лекар трябва да оцени рисковете и ползите от повторното приложение на Хепрозуме след анафилаксия или тежка реакция на свръхчувствителност. Ако се обмисля повторно приложение на Хепрозуме след анафилаксия, предписващият лекар трябва да се свърже с локалния представител на Sanofi за съвет относно повторно приложение. При такива пациенти трябва да се внимава изключително много, като трябва да има на разположение подходящи мерки за реанимация, когато Хепрозуме се прилага повторно.

Ако се появят леки или умерени РСИ, скоростта на инфузия може да се намали или инфузията временно да се спре, продължителността на всяка стъпка на отделна инфузия да се увеличи и/или дозата Хепрозуме да се намали. Ако пациентът се нуждае от намаляване на дозата, повторното повишаване трябва да следва повишаването на дозата, описано в Таблица 1 и Таблица 2 съответно за възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

Пациентите могат да бъдат предварително лекувани с антихистамини, антипиретици и/или глюкокортикоиди за предотвратяване или намаляване на алергичните реакции.

### Имуногенност

По време на клиничните изпитвания при възрастни и педиатрични пациенти са съобщени антилекарствени антитела (antidrug antibodies, ADA), възникнали при лечението (вж. точка 4.8). РСИ и реакциите на свръхчувствителност могат да възникнат независимо от развитието на

ADA. По-голямата част от РСИ и реакциите на свръхчувствителност са леки или умерени и са овладени със стандартни клинични практики.

Може да се обмисли изследване за IgE ADA при пациенти, които са имали тежка реакция на свръхчувствителност към олипудаза алфа.

Въпреки че в клиничните проучвания не се съобщава за загуба на ефикасност, може да се обмисли изследване за IgG ADA в случай на загуба на отговор към терапията.

#### Преходно повишаване на трансаминазите

По време на фазата на повишаване на дозата Хепрозуме в клинични проучвания са съобщени преходни повишения на трансаминазите (ALT или AST) в рамките на 24 до 48 часа след инфузия (вж. точка 4.8). По време на следващата планирана инфузия тези повишени нива на трансаминази обикновено се връщат към нивата, наблюдавани преди инфузията на Хепрозуме.

Нивата на трансаминазите (ALT и AST) трябва да бъдат определени в рамките на 1 месец преди започване на лечението с Хепрозуме (вж. точка 4.2). По време на повишаване на дозата или при възобновяване на лечението след пропуснати дози, нивата на трансаминазите трябва да бъдат определени в рамките на 72 часа преди следващата планирана инфузия Хепрозуме. Ако изходното ниво или нивото на трансаминазите преди инфузията е > 2 пъти ГГН по време на повишаване на дозата, тогава нивата на трансаминазите трябва да се определят в рамките на 72 часа след края на инфузията. Ако нивата на трансаминазите преди инфузия са повишени над изходното ниво и > 2 пъти ГГН, дозата Хепрозуме може да бъде коригирана (да се повтори предишната доза или се намали) или лечението може да бъде временно преустановено в съответствие със степента на повишаване на трансаминазите (вж. точка 4.2).

При достигане на препоръчителната поддържаща доза, изследване на трансаминазите може да се извършва като част от рутинното клинично лечение на ASMD.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 3,02 mg натрий на флакон, което е еквивалентно на 0,15% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен или юноша и ≤ 0,38% от максимално допустимия дневен прием на натрий за дете на възраст под 16 години.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия. Тъй като олипудаза алфа е рекомбинантен човешки протеин, не се очакват взаимодействия от типа лекарство-лекарство, медирано от цитохром P450.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма данни от употребата на олипудаза алфа при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Хепрозуме не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция, освен ако потенциалните ползи за майката надвишават потенциалните рискове, включително тези за фетуса.

#### Кърмене

Не е известно дали олипудаза алфа се екскретира в кърмата. Няма достатъчно информация за екскрецията на олипудаза алфа в млякото при животни. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или терапията с Хепрозуме, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.



## Фертилитет

Липсват данни при хора за потенциалните ефекти на олипудаза алфа върху мъжкия и женския фертилитет. Данните при животни не показват директни или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тъй като при клинични проучвания се съобщава за хипотония, Хепрозуме може да окаже незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Сериозни нежелани реакции, съобщени при пациенти, лекувани с Хепрозуме, са били случаи на екстрасистоли в контекста на анамнеза за кардиомиопатия при 1 (2,5%) възрастен пациент и анафилактична реакция, уртикария, обрив, свръхчувствителност и повишаване на нивото на аланин аминотрансферазата, всяко от събитията при 1 (5%) педиатричен пациент. Честотата на сериозните РСИ, свързани със свръхчувствителност, е по-висока при педиатричните пациенти в сравнение с възрастните.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са главоболие (31,7%), пирексия (25%), уртикария (21,7%), гадене (20%), повръщане (16,7%), коремна болка (15%), миалгия (11,7%), сърбеж (10%) и повишение на С-реактивния протеин (10%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Сборният анализ за безопасност от 4 клинични проучвания (проучване за поносимост при възрастни пациенти, ASCEND, при педиатрични пациенти, ASCEND-Peds, и продължение на проучването при възрастни и при педиатрични пациенти) включва общо 60 пациенти (40 възрастни и 20 педиатрични пациенти), лекувани с Хепрозуме при дози до 3 mg/kg всеки 2 седмици.

Нежеланите реакции, съобщени в сборния анализ за безопасност на клиничните проучвания, са изброени в Таблица 5 по системно-органни класове, представени по категории по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 5: Нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с Хепрозуме в сборен анализ от клинични проучвания**

Системо-органен клас	Честота	
	Много чести	Чести
Нарушения на имунната система		Анафилаксия и свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Главоболие	
Нарушения на очите		Очна хиперемия, очен дискомфорт, сърбеж на очите
Сърдечни нарушения		Сърцебиене, тахикардия
Съдови нарушения		Хипотония, горещи вълни, зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Фарингеален оток, подуване на фаринкса, стягане в гърлото,

		хрипове, дразнене на ларинкса, диспнея, дразнене на гърлото
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Гадене, коремна болка, повръщане	Диария, болка в горната част на корема, коремен дискомфорт, стомашно-чревна болка
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>		Чернодробна болка
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Уртикария, сърбеж	Ангиоедем, фиксиран обрив, обрив, папулозен обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, сърбящ обрив, морбилиформен обрив, папула, макула, еритема
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Миалгия	Болка в костите, артралгия, болка в гърба
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Пирексия	Болка, студени тръпки, болка на мястото на катетъра, реакция, свързана с мястото на катетъра, сърбеж на мястото на катетъра, подуване на мястото на катетъра, умора, астения
<b>Изследвания</b>	Повишен С-реактивен протеин	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишен серумен феритин, отклонение на С-реактивния протеин от нормата, повишена телесна температура,

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Реакции, свързани с инфузията (РСИ), включително реакции на свръхчувствителност/анафилактични реакции

РСИ са съобщени при 55% от възрастните и 65% от педиатричните пациенти. Най-често съобщаваните симптоми на РСИ при възрастни пациенти са главоболие (22,5%), гадене (15%), уртикария (12,5%), артралгия (10%), миалгия (10%), пирексия (10%), сърбеж (7,5%), повръщане (7,5%) и коремна болка (7,5%). Най-често съобщаваните симптоми на РСИ при педиатрични пациенти са пирексия (40%), уртикария (35%), повръщане (30%), главоболие (20%), гадене (20%) и обрив (15%). РСИ обикновено се появяват между времето на инфузията и 24 часа след края на инфузията.

РСИ, свързани със свръхчувствителност, включително анафилаксия, се наблюдават при 26,7% от пациентите в клинични проучвания, от които 17,5% възрастни и 45% педиатрични пациенти. Най-често съобщаваните симптоми на РСИ, свързани със свръхчувствителност, са уртикария (20%), сърбеж (6,7%), еритема (6,7%) и обрив (5%).

Един педиатричен пациент в клиничните проучвания е получил тежка анафилактична реакция. Също така, независимо от програмата за клинично проучване, 16-месечен пациент с ASMD тип А, лекуван с Хепрозуме, е получил 2 анафилактични реакции. Анти-олипудаза алфа IgE антитела са открити и при двамата пациенти.

При 2 възрастни и 3 педиатрични пациенти симптомите на РСИ са свързани с промени в лабораторните параметри (напр. С-реактивен протеин, стойност на феритин), показателни за реакция на остра фаза.

### Повишаване на трансаминазите

Преходно повишаване на трансаминазите (ALT или AST) в рамките на 24 до 48 часа след инфузия се наблюдава при някои пациенти, лекувани с Хепрозуме, по време на фазата на повишаване на дозата в клиничните проучвания. Тези повишения обикновено се връщат към предишните нива на трансаминазите преди инфузията до следващата планирана инфузия. Като цяло след 52 седмици лечение с Хепрозуме, средната ALT намалява с 45,9%, а средната AST намалява с 40,2%, в сравнение с изходното ниво. При възрастните пациенти всичките 16 пациенти с повишена изходна ALT са имали ALT в границите на нормата, а 10 от 12 пациенти с повишена изходна AST са имали AST в границите на нормата.

### Имуногенност

Като цяло 16 от 40 (40%) възрастни пациенти и 13 от 20 (65%) педиатрични пациенти, лекувани с Хепрозуме, са развили антилекарствени антитела (antidrug antibodies, ADA), възникнали при лечението. Медианата на времето до сероконверсия от първата инфузия Хепрозуме е приблизително 33 седмици при възрастни и 10 седмици при педиатрични пациенти. По-голямата част от ADA-позитивните пациенти (11 от 16 възрастни и 8 от 13 педиатрични пациенти) са имали нисък ADA отговор ( $\leq 400$ ) или са се върнали към ADA-отрицателен. Четирима от 16 възрастни ADA-позитивни пациенти и 5 от 13 педиатрични ADA-позитивни пациенти са имали неутрализиращи антитела (Neutralizing Antibodies, NAb), които инхибират активността на олипудаза алфа. Шестима пациенти са развили NAb в една времева точка, а 3 пациенти са имали периодичен отговор. Един педиатричен пациент е имал ADA отговор, усилен от лечението. Един педиатричен пациент е получил анафилактична реакция и е развил IgE ADA и IgG ADA с пиков титър 1600.

Не е наблюдаван ефект на ADA върху фармакокинетиката и ефикасността на Хепрозуме при популацията възрастни и педиатричната популация. Процентът пациенти с възникнали при лечението РСИ (включително реакции на свръхчувствителност) е по-висок при пациенти, които са развили ADA, възникнали при лечението, в сравнение с тези, които не са (75,9% срещу 41,9%).

### Педиатрична популация

С изключение на по-високата честота на РСИ, свързани със свръхчувствителност, при педиатрични пациенти в сравнение с възрастни, профилът на безопасност на Хепрозуме при педиатрични и възрастни пациенти е сходен.

### Дългосрочна употреба

Като цяло профилът на нежеланите събития, наблюдавани при възрастни и педиатрични пациенти при дългосрочна употреба, е в съответствие с този, наблюдаван по време на първата година от лечението.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Няма известен специфичен антидот за предозиране на Хепрозуме. За овладяване на нежеланите реакции, свързани с Хепрозуме, вижте точки 4.4 и 4.8.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти, повлияващи храносмилателната система и метаболизма, Ензими, АТС код: А16АВ25

#### Механизъм на действие

Олипудаза алфа е рекомбинантна човешка кисела сфингомиелиназа, която намалява кумулирането на сфингомиелин (SM) в органите при пациенти с дефицит на кисела сфингомиелиназа (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD).

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Хепрозуме е оценена в 3 клинични проучвания (изследване ASCEND при възрастни пациенти, изследване ASCEND-Peds при педиатрични пациенти и продължение на проучването при възрастни и при педиатрични пациенти), включващи общо 61 пациенти с ASMD.

#### Клинично изследване при възрастни пациенти

Проучването ASCEND е многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с многократно прилагане фаза II/III при възрастни пациенти с ASMD тип А/В и В. Общо 36 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или Хепрозуме, или плацебо. Лечението се прилага и в двете групи като интравенозна инфузия веднъж на всеки 2 седмици. Дозата при пациентите, получаващи Хепрозуме, е титрирана от 0,1 mg/kg до таргетна доза от 3 mg/kg. Проучването е разделено на 2 последователни периода: рандомизиран плацебо-контролиран, двойносляп период на първичен анализ (primary analysis period, PAP), който продължава до седмица 52, последван от продължение на периода на лечение (extension treatment period, ETP) до 4 години.

Пациентите, рандомизирани в плацебо-рамото в PAP, са преминали към активно лечение в ETP, за да достигнат таргетната доза от 3 mg/kg, а пациентите, които първоначално са били в рамото на Хепрозуме, са продължили лечението.

Пациентите, включени в проучването, са имали дифузионен капацитет на белите дробове за въглероден оксид (diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide, DLco)  $\leq 70\%$  от прогнозираната нормална стойност, обем на далака  $\geq 6$  пъти над нормата (multiples of normal, MN), измерен чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), и скорове  $\geq 5$  за скор, свързан със спленомегалия (splenomegaly related score, SRS). Като цяло демографските характеристики и характеристиките на заболяването на изходно ниво са сходни между двете групи на лечение. Медианата на възрастта на пациентите е 30 години (диапазон: 18-66 години). Средната (стандартно отклонение, SD) възраст при поставянето на диагноза ASMD е 18 (18,4) години. На изходно ниво при 9 от 36 възрастни пациенти (25%) са наблюдавани неврологични прояви, които съответстват на клинична диагноза ASMD тип А/В. Останалите 27 пациенти са с клинична диагноза, съответстваща на ASMD тип В.

Това проучване включва 2 отделни първични крайни точки за ефикасност: процентната промяна в DLco (в % от прогнозираната нормална стойност) и обема на далака (в MN), измерен чрез ЯМР, от изходното ниво до 52-ра седмица.

Вторичните крайни точки за ефикасност включват процентната промяна в обема на черния дроб (в MN) и броя на тромбоцитите от изходното ниво до 52-ра седмица.

Фармакодинамичните параметри (нива на церамид и лизо-сфингомиелин [деацилирана форма на SM]) също са били оценени.

Подобрения в средната процентна промяна в % прогнозиран DLco ( $p=0,0004$ ) и обема на далака ( $p<.0001$ ), както и в средния обем на черния дроб ( $p<.0001$ ) и броя на тромбоцитите ( $p=0,0185$ ) са наблюдавани в групата на Хепроzyme в сравнение с плацебо-групата по време на 52-седмичния период на първичен анализ. Значително подобрение в средна процентна промяна в % прогнозиран DLco, обем на далака, обем на черния дроб и броя на тромбоцитите е отбелязано на 26-та седмица от лечението, първата оценка на крайната точка след дозата. Резултатите от PAP на 52-ра седмица са описани подробно в Таблица 6.

**Таблица 6: Средни (SD) стойности за крайни точки на ефикасност на изходно ниво и процентна промяна (SE) на средните стойности по метода на най-малките квадрати (LS) от изходно ниво до 52-ра седмица**

	Плацебо (n=18)	Хепроzyme (n=18)	Разлика [95% CI]	p-стойност*
<b>Първични крайни точки</b>				
Среден % прогнозиран DLco на изходно ниво	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Процентна промяна в % прогнозиран DLco от изходното ниво до 52-ра седмица	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Среден обем на далака (MN) на изходно ниво	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Процентна промяна в обема на далака от изходното ниво до 52-ра седмица	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	<0,0001
<b>Вторични крайни точки</b>				
Среден обем на черния дроб (MN) на изходно ниво	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Процентна промяна в обема на черния дроб от изходното ниво до 52-ра седмица	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	<0,0001
Среден брой тромбоцити ( $10^9/l$ ) на изходно ниво	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Процентна промяна в броя на тромбоцитите от изходното ниво до 52-ра седмица	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

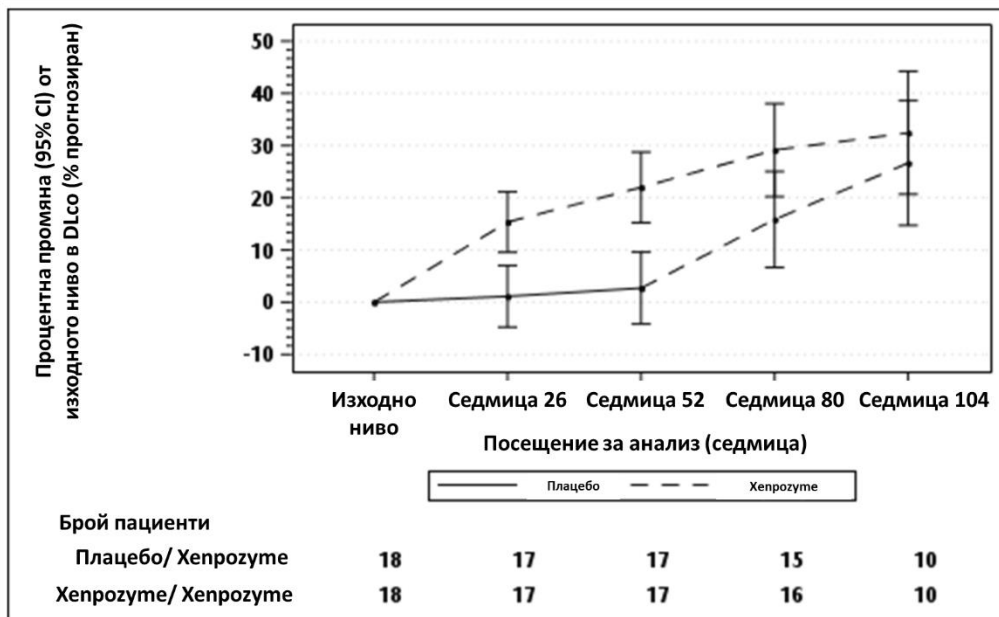
\*Статистически значима след корекция за множественост

В допълнение лизо-сфингомиелинът, който е значително повишен в плазмата на пациенти с ASMD, намалява значително, като отразява намаляването на съдържанието на сфингомиелин в тъканите. Процентната промяна в средните LS стойности от изходно ниво до 52-ра седмица (SE) на нивото на плазмения лизо-сфингомиелин преди инфузията е 77,7% (3,9) в групата на лечение с Хепроzyme в сравнение с 5,0% (4,2) в групата на плацебо. Съдържанието на

сфингомиелин в черния дроб, оценено чрез хистопатология, е намаляло с 92,0% (SE: 8,1) от изходното ниво до 52-ра седмица в групата на лечение с Хепрозуме (в сравнение с +10,3% (SE: 7,8) в групата на плацебо).

Седемнадесет от 18 пациенти, които преди това са получавали плацебо, и 18 от 18 пациенти, лекувани преди това с Хепрозуме в продължение на 52 седмици (PAP), съответно са започнали или продължили лечението с Хепрозуме до 4 години. Трайните ефекти на Хепрозуме върху крайните точки за ефикасност до 104-та седмица са представени на Фигури 1 и 2 и Таблица 7.

**Фигура 1: Графика на средните LS стойности (95% CI) на процентната промяна в DLco (% прогнозиран) от изходното ниво до 104-та седмица - mITT популация**

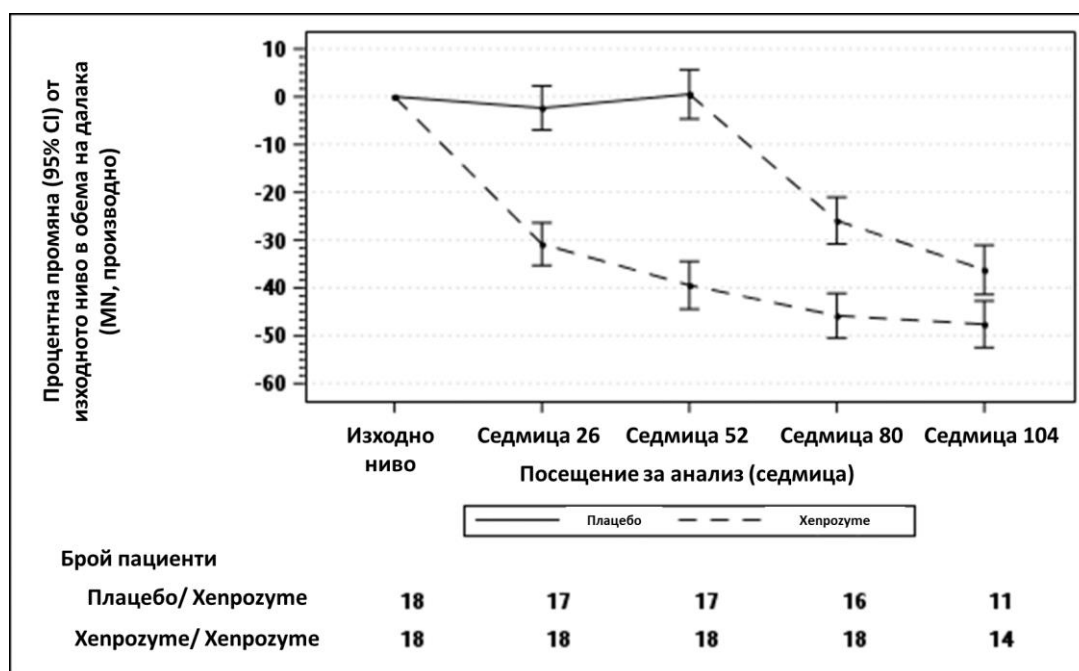


Вертикалните линии представляват 95% CI за средните LS стойности.

Средните LS стойности и 95% CI се основават на смесен модел на подход с повтарящи се измервания, като се използват данни до 104-та седмица.

Пациентите в групата на плацебо/Хепрозуме получават плацебо до 52-ра седмица и след това преминават на Хепрозуме.

**Фигура 2: Графика на средните LS стойности (95% CI) за процентната промяна в обема на далака (MN) от изходното ниво до 104-та седмица - mITT популация**



Вертикалните линии представляват 95% CI за средните LS стойности.

Средните LS стойности и 95% CI се основават на смесен модел на подход с повтарящи се измервания, като се използват данни до 104-та седмица.

Пациентите в групата на плацебо/Хепрозуме получават плацебо до 52-ра седмица и след това преминават на Хепрозуме.

**Таблица 7: Процентна промяна (SE) на средните LS стойности от изходно ниво до 104-та седмица за обем на черния дроб (MN) и брой на тромбоцитите ( $10^9/L$ ) при пациенти, лекувани с Хепрозуме в продължение на 104 седмици**

	Предишна олипудаза алфа група	
	52-ра седмица (започване на ЕТР)	104-та седмица
N	17	14
Процентна промяна в обема на черния дроб (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Процентна промяна в броя на тромбоцитите (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: брой пациенти

*Продължение на проучването при възрастни пациенти*

Петима възрастни пациенти, които са участвали в отворено проучване за повишаване на дозата при пациенти с ASMD, са продължили лечението в отворено продължение на проучването и са получавали Хепрозуме до > 7 години.

Трайни подобрения в прогнозирания % DLco, обема на далака и черния дроб и броя на тромбоцитите, в сравнение с изходното ниво, са отбелязани при възрастни в хода на проучването (вж. Таблица 8).

**Таблица 1: Средна процентна промяна (SD) от изходното ниво до 78-ия месец на параметрите за ефикасност**

	78-ми месец (N=5)
Процентна промяна в % прогнозиран DLco (SD)	55,3% (48,1)
Процентна промяна в обема на далака (SD)	-59,5% (4,7)
Процентна промяна в обема на черния дроб (SD)	-43,7% (16,7)
Процентна промяна в броя на тромбоцитите (SD)	38,5% (14,7)

N: брой пациенти

#### Педиатрична популация

Проучването ASCEND-Peds (клинично проучване фаза 1/2) е многоцентрово, отворено проучване с многократни дози за оценка на безопасността и поносимостта на Хепрозуме, прилаган в продължение на 64 седмици при педиатрични пациенти на възраст < 18 години с ASMD (тип А/В и В). В допълнение експлораторните крайни точки за ефикасност, свързани с органомегалия, белодробни и чернодробни функции и растеж на височина, са оценени на 52-ра седмица.

При общо 20 пациенти (4 юноши от 12 до < 18 години, 9 деца от 6 до < 12 години и 7 бебета/деца < 6 години) дозите Хепрозуме са възходящо титрирани чрез схема за повишаване на дозата от 0,03 mg /kg до таргетна доза 3 mg/kg. Лечението се прилага като интравенозна инфузия веднъж на всеки 2 седмици до 64 седмици. Пациентите, включени в проучването, са имали обем на далака  $\geq 5$  MN, измерен чрез ЯМР. Пациентите са разпределени във всички възрасти от 1,5 до 17,5 години, като двата пола са еднакво представени. Средната (SD) възраст при поставяне на диагноза ASMD е 2,5 (2,5) години. На изходно ниво неврологични прояви са наблюдавани при 8 от 20 педиатрични пациенти (40%), които съответстват на клинична диагноза ASMD тип А/В. Останалите 12 пациенти са с клинична диагноза, съответстваща на ASMD тип В.

Лечението с Хепрозуме е довело до подобрения в средната процентна промяна в %, прогнозиран DLco, обема на далака и черния дроб, броя на тромбоцитите и растежа на височина (измерен чрез Z-скор за височина) на 52-ра седмица в сравнение с изходното ниво (вж. Таблица 9).

**Таблица 9: LS Средна процентна промяна (SE) или промяна (SD) от изходното ниво до 52-ра седмица (всички възрастови групи) на параметрите на ефикасност**

	Изходна стойност (n=20)	Седмица 52 (n=20)
Среден % прогнозиран DLco (SD)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
Процентна промяна в % прогнозиран DLco*		32,9 (8,3)
95% CI		13,4; 52,5
Среден обем на далака (MN) (SD)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Процентна промяна в обема на далака (в MN)		-49,2 (2,0)
95% CI		-53,4; -45,0
Среден обем на черния дроб (MN) (SD)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Процентна промяна в обема на черния дроб (в MN)		-40,6 (1,7)



95% CI		-44,1; -37,1
Среден брой тромбоцити ( $10^9/l$ ) (SD)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Процентна промяна в броя на тромбоцитите		34,0 (7,6)
95% CI		17,9; 50,1
Среден Z-скор за височина (SD)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Промяна в Z-скора за височина*		0,6 (0,4)
95% CI		(0,38;0,73)

\*DLco е оценен при 9 педиатрични пациенти на възраст  $\geq 5$  години, които са успели да извършат теста, промяната в Z-скора за височина е оценена при 19 педиатрични пациенти.

В допълнение средните LS нива на плазмения церамид и лизо-сфингомиелина преди инфузията са намалени съответно с 57% (SE: 5,1) и 87,2% (SE: 1,3) в сравнение с изходното ниво след 52 седмици лечение.

Ефектите на Хепрозуме върху обема на далака и черния дроб, тромбоцитите и Z-скора за височина са наблюдавани във всички педиатрични възрастови кохорти, включени в проучването.

#### *Продължение на проучването при педиатрични пациенти*

Двадесет педиатрични пациенти, които са участвали в проучването ASCEND-Peds, са продължили лечението в отворено продължение на проучването и са получавали Хепрозуме до > 5 години.

Трайни подобрения в параметрите за ефикасност (% прогнозиран DLco, обем на далака и черния дроб, брой на тромбоцитите, Z-скор на височина и костна възраст) са отбелязани при педиатричните пациенти в хода на проучването до 48-ия месец (вж. Таблица 10).

**Таблица 2: Средна процентна промяна или промяна (SD) от изходното ниво до 48-ия месец (всички възрастови групи) на параметрите за ефикасност**

	48-ми месец
N	5
Процентна промяна в % прогнозиран DLco (SD)	60,3 (58,5)
N	7
Процентна промяна в обема на далака (SD)	-69,1 (4,1)
N	7
Процентна промяна в обема на черния дроб (SD)	-55,4 (11,0)
N	5
Процентна промяна в броя на тромбоцитите (SD)	35,8 (42,4)
N	5
Промяна в Z-скора за височина (SD)	2,3 (0,8)
N	7
Промяна в костната възраст (месеци) (SD)	18,5 (19,0)

N: брой пациенти

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Хепрозуме в една или повече подгрупи от педиатричната популация при лечението на дефицит на кисела сфингомиелиназа (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката (ФК) на олипудаза алфа е оценена при 49 възрастни пациенти с ASMD, от всички клинични проучвания, при еднократно или многократно приложение. При доза 3 mg/kg, приложена веднъж на всеки 2 седмици, средната (коефициент на вариация (CV%) максимална концентрация ( $C_{max}$ ) и площта под кривата концентрация-време за дозов интервал ( $AUC_{0-t}$ ) в стационарно състояние са съответно 30,2  $\mu\text{g/ml}$  (17%) и 607  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (20%).

#### Абсорбция

Няма абсорбция, тъй като Хепрозуме се прилага интравенозно.

#### Разпределение

Изчисленият среден (CV%) обем на разпределение на олипудаза алфа е 13,1 l (18%).

#### Биотрансформация

Олипудаза алфа е рекомбинантен човешки ензим и се очаква да се елиминира чрез протеолитично разграждане до малки пептиди и аминокиселини.

#### Елиминиране

Средният (CV%) клирънс на олипудаза алфа е 0,331 l/h (22%). Средният терминален полуживот ( $t_{1/2}$ ) варира от 31,9 до 37,6 часа.

#### Линейност/нелинейност

Олипудаза алфа показва линейна фармакокинетика в дозовия диапазон от 0,03 до 3 mg/kg. След схема за повишаване на дозата от 0,1 до поддържащата доза 3 mg/kg, прилагана веднъж на всеки 2 седмици, има минимално кумулиране при плазмените нива на олипудаза алфа.

#### Специални популации

Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на олипудаза алфа въз основа на пола.

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че експозицията при пациенти азиатци ( $n=2$ ) и пациенти от друга раса ( $n=2$ ) е в рамките на диапазона на експозиция, наблюдаван при пациенти от европейската раса.

#### Старческа възраст ( $\geq 65$ години)

Популационният фармакокинетичен анализ не показва разлика в експозицията при пациенти в старческа възраст (само 2 пациенти на възраст между 65 и 75 години са включени в клинични проучвания с Хепрозуме).

#### Педиатрична популация

ФК на олипудаза алфа е оценена при 20 педиатрични пациенти, включително 4 пациенти юноши, 9 пациенти деца и 7 пациенти деца/бебета (Таблица 11). Експозицията на олипудаза алфа е по-ниска при педиатрични пациенти в сравнение с тази при възрастни пациенти. Въпреки това тези разлики не се считат за клинично значими.

**Таблица 11: Средни стойности (CV%) на ФК параметри на олипудаза алфа след приложение на 3 mg/kg на всеки 2 седмици при юноши, деца и деца/бебета с ASMD**

Възрастова група	Възраст (година)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
------------------	------------------	--------------------------------	---

Юноши (n=4)	12 < 18	27,5 (8)	529 (7)
Деца (n=9)	6 < 12	24,0 (10)	450 (15)
Деца/бебета (n=7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Описателните статистически данни представят *post hoc* оценките на експозиции в стационарно състояние при използване на популационен ФК анализ.  
 $AUC_{0-t}$ : площ под кривата плазмена концентрация-време за интервала на прилагане;  
 $C_{max}$ : максимална плазмена концентрация; n: общ брой пациенти.

#### *Чернодробно увреждане*

Олипудаза алфа е рекомбинантен протеин и се очаква да се елиминира чрез протеолитично разграждане. Поради това не се очаква нарушената чернодробна функция да повлияе на фармакокинетиката на олипудаза алфа.

#### *Бъбречно увреждане*

Четирима пациенти (11,1%) с лека степен на бъбречно увреждане ( $60 \text{ ml/min} \leq$  креатининов клирънс  $< 90 \text{ ml/min}$ ) са били включени в проучването ASCEND. Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на олипудаза алфа при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Влиянието на умерена до тежка степен на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на олипудаза алфа не е известно. Олипудаза алфа не се очаква да се елиминира чрез бъбречна екскреция. Следователно не се очаква бъбречното увреждане да повлияе на фармакокинетиката на олипудаза алфа.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно прилагане и токсичност при многократно прилагане, проведени при генетично немодифицирани животни (мишки, плъхове, зайци, кучета и маймуни) при дозови нива 10 пъти над максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD). Не са провеждани проучвания за оценка на мутагенния и канцерогенния потенциал на олипудаза алфа.

При кисела сфингомиелиназа-нокаут мишки (acid sphingomyelinase knockout, ASMKO) (модел на заболяване за ASMD) се наблюдава смъртност след прилагане на единични дози олипудаза алфа  $\geq 3,3$  пъти по-високи от MRHD като интравенозна болус инжекция. Въпреки това проучвания при многократно прилагане показват, че прилагането на олипудаза алфа чрез схема за повишаване на дозата не води до свързана със съединението смъртност и намалява тежестта на други токсикологични находки до най-високата тествана доза 10 пъти MRHD.

Наблюдава се повишена честота на екзенцефалия, когато бременни мишки са третирани ежедневно с олипудаза алфа при експозиции, сравними с експозицията при хора при препоръчаната поддържаща терапевтична доза и честота на прилагане. Тази честота е малко по-висока от историческите контролни данни. Значението на това наблюдение за хората не е известно. Ежедневното интравенозно приложение на олипудаза алфа при бременни зайци не води до фетални малформации или вариации при експозиции, значително надвишаващи експозицията при хора при препоръчителната поддържаща терапевтична доза и честота на прилагане.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

L-метионин  
Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат  
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат  
Захароза

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворени флакони

48 месеца

#### Реконституиран лекарствен продукт

След реконституиране със стерилна вода за инжекции е доказана химична, физична и микробиологична стабилност при употреба до 24 часа при 2-8°C или 12 часа при стайна температура (до 25°C).

От микробиологична гледна точка реконституираният лекарствен продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва за разреждане веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба преди разреждане са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C - 8°C или 12 часа при стайна температура (до 25 °C).

#### Разреден лекарствен продукт

След разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инежекционен разтвор е демонстрирана химична, физична и микробиологична стабилност при употреба както за 0,1 mg/ml, така и за 3,5 mg/ml, за 24 часа при 2-8°C и до 12 часа (включително времето за инфузия), когато се съхранява при стайна температура (до 25°C).

От микробиологична гледна точка, разреденият лекарствен продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага след разреждане, времето и условията за съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2°C до 8°C, последвано от 12 часа (включително времето за инфузия) при стайна температура (до 25°C).

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка за лиофилизация от силиконизирана хлоробутилова гума и алуминиева обкатка с пластмасово отчупващо се капаче.

Всяка опаковка съдържа 1, 5, 10 или 25 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Флаконите са само за еднократна употреба.

Инфузиите трябва да се прилагат поетапно, за предпочитане с помощта на инфузионна помпа.

### Приготвяне на разтвора за прилагане

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се реконституира със стерилна вода за инжекции, да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и след това да се приложи чрез интравенозна инфузия.

Стъпките на реконституиране и разреждане трябва да бъдат извършени при асептични условия. По време на приготвянето на инфузионния разтвор не трябва да се използват филтриращи устройства. Избягвайте образуването на пяна по време на етапите на реконституиране и разреждане.

- 1) Определете броя на флаконите, които трябва да се разтворят, въз основа на теглото на индивидуалния пациент и предписаната доза.  
Тегло на пациента (kg) × доза (mg/kg) = доза на пациента (в mg). Дозата на пациента (в mg), разделена на 20 mg/флакон = брой флакони за реконституиране. Ако броят на флаконите включва дроб, закръглете до следващото цяло число.
- 2) Извадете необходимия брой флакони от хладилника и оставете настрана за приблизително 20 до 30 минути, за да им позволите да достигнат стайна температура.
- 3) Разтворете всеки флакон, като инжектирате 5,1 ml стерилна вода за инжекции във флакона, като използвате техника за бавно добавяне на капки към вътрешната стена на флакона.
- 4) Наклонете и завъртете внимателно всеки флакон. От всеки флакон ще се получи 4 mg/ml бистър, безцветен разтвор.
- 5) Визуално проверете приготвения разтвор във флаконите за наличие на частици и промяна в цвета. Разтворът Хепрозуме трябва да е бистър и безцветен. Не трябва да се използват флакони, в които се забелязват непрозрачни частици или промяна в цвета.
- 6) Изтеглете обема реконституиран разтвор, съответстващ на предписаната доза, от подходящия брой флакони и разрежете с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в спринцовка или инфузионен сак в зависимост от обема на инфузията (вж. Таблица 12 за препоръчителния общ обем на инфузията въз основа на възрастта и/или теглото на пациента).

**Таблица 12: Препоръчителни обеми на инфузия**

	Телесно тегло ≥ 3 kg до < 10 kg	Телесно тегло ≥ 10 kg до < 20 kg	Телесно тегло ≥ 20 kg (педиатрични пациенти < 18 години)	Възрастни пациенти (≥ 18 години)
Доза (mg/kg)	Общ обем на инфузия (ml)	Общ обем на инфузия (ml)	Общ обем на инфузия (ml)	Общ обем на инфузия (ml)
0,03	Променливият обем ще варира в зависимост от телесното тегло	Променливият обем ще варира в зависимост от телесното тегло	5	Неприложимо
0,1	Променливият обем ще варира в зависимост от телесното тегло	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

- За променливите обеми на инфузия въз основа на телесно тегло при педиатрични пациенти (вж. таблица 12):
    - Пригответе инфузионен разтвор 0,1 mg/ml, като добавите 0,25 ml (1 mg) от приготвения разтвор, приготвен в стъпка 3) и 9,75 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, в празна спринцовка от 10 ml.
    - Изчислете обема (ml), необходим за получаване на дозата на пациента (mg).  
Пример:  $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
  - Инструкции за разреждане за  $5 \text{ ml} \leq \text{общ обем} \leq 20 \text{ ml}$  с помощта на спринцовка:
    - Инжектирайте необходимия обем от приготвения разтвор бавно към вътрешната стена на празната спринцовка.
    - Добавете бавно достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да получите необходимия общ инфузионен обем (избягвайте образуването на пяна в спринцовката).
  - Инструкции за разреждане за общ обем  $\geq 50 \text{ ml}$  с помощта на инфузионен сак:
    - Празен инфузионен сак:
      - Инжектирайте бавно необходимия обем от приготвения разтвор от стъпка 3) в стерилен инфузионен сак с подходящ размер
      - Добавете бавно достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да получите необходимия общ инфузионен обем (избягвайте образуването на пяна в сака)
    - Предварително напълнен инфузионен сак:
      - Изтеглете от инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/mL (0,9%) инжекционен разтвор, такъв обем от физиологичния разтвор, че да получите окончателен обем, както е посочено в таблица 12.
      - Добавете бавно необходимия обем от приготвения разтвор от стъпка 3) в инфузионния сак (избягвайте образуването на пяна в торбичката).
- 7) Внимателно обърнете спринцовката или инфузионния сак, за да разбъркате. Не разклащайте. Тъй като това е протеинов разтвор, от време на време след разреждане се появява лека флокулация (описана като тънки полупрозрачни нишки).
- 8) Разреденият разтвор трябва да се филтрира през вграден филтър 0,2  $\mu\text{m}$  с ниско свързване на протеини по време на приложение.

- 9) След като инфузията приключи, инфузионната система трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва същата скорост на инфузия като тази, използвана за последната част от инфузията.

#### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Нидерландия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/22/1659/001  
EU/1/22/1659/002  
EU/1/22/1659/003  
EU/1/22/1659/004

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**



## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Patheon Biologics  
4766 LaGuardia Drive  
Saint Louis  
Missouri  
63134  
Съединените щати

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Ирландия

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Хепрозуме във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на програмата за обучение, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Програмата за обучение има за цел свеждането до минимум на конкретни съображения, свързани с безопасността.

ПРУ ще осигури във всяка държава членка, където се продава Хепрозуме, всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, от които се очаква да предписват, отпускат, използват Хепрозуме, да имат достъп до/да получат следните обучителни материали, които да се разпространяват чрез професионални организации:

- Обучителни материали за медицински специалисти
- Обучителни материали за пациенти/болногледачи

1. Обучителни материали за медицински специалисти:

1.1. Ръководство за медицински специалисти за медицински специалисти при инфузия в домашни условия, включително медицински сестри:

Ръководството за медицински специалисти включва следните ключови елементи:

- На първата страница има информация за контакт с предписващия/лекуващия лекар/център, с който да има връзка по всяко време.
- Напомняне да се прочете кратката характеристика на продукта (КХП) преди започване на лечението.
- За да се осигури информираност относно риска от имуногенност, неговото наблюдение и управление, ръководството включва следното:
  - Изисквания медицинските специалисти/медицинските сестри, извършващи инфузии в домашни условия, да бъдат обучени за спешни мерки и да имат на разположение реанимационно оборудване преди започване на грижите за пациента.
  - Информация за признаците и симптомите на реакции, свързани с инфузията (РСИ), тежка свръхчувствителност или анафилаксия и препоръчани действия за овладяване на нежелани лекарствени реакции (НЛР), ако се появят.
  - Напомняне да се прилага само поддържаща доза (mg/kg), както е предписано от лекуващия/предписващ лекар.
- Инструкции за връзка с предписващия/лекуващия лекар, ако пациентът получи признаци/симптоми на РСИ, свръхчувствителност, анафилаксия или ако една или повече от инфузиите на пациента бъдат пропуснати или забавени.
- Медицинска оценка на пациента преди прилагане на инфузията в домашни условия.
- Изисквания и организация на инфузията в домашни условия, включително оборудване, премедикация и спешно лечение.
- Подробност и инструкции за приготвянето, реконституирането, разреждането и приложението на продукта за предотвратяване на риска от лекарствени грешки.
- Шаблон за изчисление за приготвяне на инфузионния разтвор на базата на предписаната поддържаща доза и телесното тегло на пациента, с инструкции за записване на изчислението и датата на инфузия.
- Шаблонът за изчисление може да се използва като основа за записване на подробности за инфузията в медицинското досие на пациента.
- Напомняне да се провери, дали са необходими допълнителни консумативи.

2. Обучителни материали за пациентите:

2.1. Карта на пациента за пациенти/болногледачи

Картата на пациента включва следните елементи:

- Инструкция за пациентите/болногледачите да потърсят спешна медицинска помощ, ако някакви признаци и симптоми на РСИ, тежка свръхчувствителност или анафилаксия,

изброени в картата, се появят или влошат по време на и след инфузия и да съобщят за събитието на лекуващия/предписващия лекар.

- Информация за контакт с предписващия/лекуващия лекар/център, с които да има връзка по всяко време.
- Напомняне на жените с детероден потенциал да обсъдят необходимостта от контрацептивни мерки с предписващия/лекуващия лекар.
- Напомняне на жените с детероден потенциал да се свържат с предписващия/лекуващия си лекар, ако подозират, че може да са бременни или планират бременност.

**ПРИЛОЖЕНИЕ Ш**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Хенроzyme 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
олипудаза алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 20 mg олипудаза алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Също така съдържа:

L-метионин

динатриев хидрогенфосфат хептахидрат

натриев дихидрогенфосфат монохидрат

захароза

Вижте листовката за повече информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон

5 флакона

10 флакона

25 флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

За повече информация сканирайте QR кода или посетете [www.xenpozyme.info.sanofi](http://www.xenpozyme.info.sanofi)

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

Използвайте веднага след разреждане.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Хепрозуме 20 mg прах за концентрат  
олипудаза алфа  
i.v. приложение след разтваряне и разреждане

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

20 mg

**6. ДРУГО**

Genzyme Europe B.V.-NL

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Хепрозуме 20 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор олипудаза алфа (olipudase alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Хепрозуме и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Хепрозуме
3. Как се прилага Хепрозуме
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Хепрозуме
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Хепрозуме и за какво се използва

##### Какво представлява Хепрозуме

Хепрозуме съдържа ензим, наречен олипудаза алфа.

##### За какво се използва Хепрозуме

Хепрозуме се използва за лечение на наследствено заболяване, наречено дефицит на кисела сфингомиелиназа. Използва се при деца и възрастни с дефицит на кисела сфингомиелиназа тип А/В или В за лечение на признаците и симптомите на заболяването, които не са свързани с мозъка.

##### Как действа Хепрозуме

При пациентите с дефицит на кисела сфингомиелиназа липсва ензим, наречен кисела сфингомиелиназа. Това води до натрупване на вещество, наречено сфингомиелин, което уврежда органи като далак, черен дроб, сърце, бели дробове и кръв. Олипудаза алфа действа по същия начин, както естествения ензим, и така служи като заместител, като намалява натрупването на сфингомиелин в органите и лекува признаците и симптомите.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Хепрозуме

##### Не приемайте Хепрозуме:

- Ако сте имали животозастрашаващи алергични (анафилактични) реакции към олипудаза алфа (вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“ по-долу) или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Може да имате нежелани реакции, наречени реакции, свързани с инфузията (РСИ), които могат да бъдат причинени от инфузията (капковото вливане) на лекарството. Те могат да се появят, докато Ви се прилага Хепрозуме или в рамките на 24 часа след инфузията.

Те могат да включват алергични реакции (вижте точка 4) и симптоми като главоболие, надигнат, сърбящ обрив (копривна треска), повишена температура, гадене, повръщане и сърбеж по кожата.

Ако мислите, че имате РСИ, **уведомете незабавно Вашия лекар.**

Ако имате тежка алергична реакция по време на инфузията, Вашият лекар ще спре инфузията и ще Ви осигури подходящо медицинско лечение. Вашият лекар ще прецени рисковете и ползите от приложение на допълнителни дози Хепрозуме.

Ако имате леки или умерени РСИ, Вашият лекар или медицинска сестра може временно да спрат инфузията, да намалят скоростта на инфузия и/или да намалят дозата.

Вашият лекар може също да Ви даде (или да Ви е дал) други лекарства за предотвратяване или овладяване на алергични реакции.

Вашият лекар ще назначи кръвни изследвания, за да провери колко добре функционира черният Ви дроб (чрез измерване на нивата на чернодробните Ви ензими) преди започване на лечението и след това на редовни интервали при коригиране на дозите (вижте точка 3).

### **Други лекарства и Хепрозуме**

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди употребата на това лекарство.

Липсва опит с употребата на Хепрозуме при бременни жени. Хепрозуме може да бъде вреден за детето, преди да се роди, когато се прилага на жена по време на бременност. Хепрозуме трябва да се използва по време на бременност само ако е наистина необходимо. Жените, които могат да забременеят, трябва да използват контрацепция, докато използват Хепрозуме.

Не е известно дали Хепрозуме преминава в кърмата. Кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да го направите. Тогава Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да спрете кърменето или да спрете приема на Хепрозуме, като се вземе предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от Хепрозуме за майката.

### **Шофиране и работа с машини**

Хепрозуме може да окаже незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини, тъй като кръвното Ви налягане може да спадне (което може да Ви накара да се почувствате замаяни) .

### **Хепрозуме съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 3,02 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 0,15% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен или юноша и  $\leq 0,38\%$  от максимално допустимия дневен прием на натрий за дете на възраст под 16 години.

## **3. Как се прилага Хепрозуме**

Хепрозуме ще Ви бъде приложен като инфузия под наблюдението на медицински специалист, който има опит в лечението на дефицит на кисела сфингомиелиназа или други метаболитни заболявания.

Дозата, която получавате, се основава на Вашето телесно тегло и ще Ви се прилага на всеки две седмици.

Лечението започва с ниска доза от лекарството, която постепенно се увеличава.

Инфузията обикновено продължава около 3 до 4 часа, но може да бъде по-кратка или по-дълга според преценката на Вашия лекар и може да бъде по-кратка през периода, докато дозата Ви се увеличава.

#### Възрастни пациенти

Препоръчителната начална доза Хепрозуме е 0,1 mg за всеки kg телесно тегло. Тя се увеличава планирано с всяка следваща доза до достигане на препоръчителната доза от 3 mg за всеки kg телесно тегло на всеки 2 седмици. Обикновено отнема до 14 седмици, за да се достигне препоръчителната доза, но може да е по-дълго според преценката на Вашия лекар.

#### Деца

Препоръчителната начална доза Хепрозуме е 0,03 mg за всеки kg телесно тегло. Следващите дози трябва да се увеличават планирано до препоръчителната доза от 3 mg за всеки kg телесно тегло на всеки 2 седмици. Обикновено отнема до 16 седмици, за да се достигне препоръчителната доза, но може да е по-дълго според преценката на Вашия лекар.

#### Инфузия в домашни условия

Вашият лекар може да обмисли прилагането на инфузия Хепрозуме в домашни условия, ако сте на установена доза и понасяте добре инфузиите. Това решение за преминаване към инфузия в домашни условия трябва да се вземе след оценка и препоръка от Вашия лекар. Ако получите нежелана реакция по време на инфузия Хепрозуме, човекът, който Ви прилага инфузията в домашни условия може да я спре и да започне подходящо медицинско лечение.

#### Указания за правилна употреба

Хепрозуме се прилага чрез интравенозна инфузия (капково във вена). Доставя се като прах, който се смесва със стерилна вода, преди да се приложи.

#### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Хепрозуме**

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако имате съмнение за промяна от обичайната Ви инфузия. Тъй като Хепрозуме ще се прилага от медицински специалист, няма вероятност за предозиране.

#### **Ако сте пропуснали инфузия Хепрозуме**

Важно е Вашата инфузия да се прилага на всеки 2 седмици. Инфузията се счита за пропусната, ако не е приложена в рамките на 3 дни от планираната инфузия. В зависимост от броя на пропуснатите дози, може да се наложи Вашият лекар да започне отново с по-ниската доза.

Ако сте пропуснали инфузия или не можете да присъствате на уговорен час, моля, свържете се с Вашия лекар незабавно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Реакции, свързани с инфузията (РСИ), са наблюдавани при пациенти по време на или в рамките на 24 часа след инфузията.

Най-сериозните нежелани реакции могат да включват внезапни тежки алергични реакции, надигнат, сърбящ обрив (копривна треска), обрив, повишени чернодробни ензими и неравномерен пулс.

Трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, ако получите РСИ или алергична реакция. Ако имате реакция, свързана с инфузията, може да Ви бъдат дадени допълнителни лекарства за лечение или предотвратяване на бъдещи реакции. Ако реакцията, свързана с инфузията, е тежка, Вашият лекар може да спре инфузията Хепрозуме и да започне подходящо медицинско лечение.

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- Главоболие
- Треска - повишена телесната температура
- Повдигнат, сърбящ обрив (копривна треска)
- Гадене
- Повръщане
- Болка в корема
- Мускулни болки
- Сърбеж по кожата
- Повишени показатели за възпаление при изследване на кръвта

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- Обрив (различни видове обрив, понякога със сърбеж)
- Болка в горната част на корема
- Умора
- Отклонения в стойностите на показателите за чернодробната функция при изследване на кръвта
- Диария
- Зачервяване на кожата
- Болки в ставите
- Болка в гърба
- Втрисане
- Затруднено дишане
- Дискомфорт в корема
- Болка в костите
- Болка
- Ниско кръвно налягане
- Силно сърцебиене, като пулсът може да е ускорен или неравномерен
- Ускорен пулс
- Болка в черния дроб
- Тежки алергични реакции
- Усещане за силна топлина
- Дразнене на гърлото и гласните струни
- Стягане и подуване на гърлото
- Хрипове
- Нарушения на кожата (като твърди надигнати или червени плоски лезии)
- Бързо подуване под кожата в области като лицето, гърлото, ръцете и краката, което може да бъде животозастрашаващо, ако подуването на гърлото блокира дихателните пътища
- Болка в корема
- Сърбеж и зачервяване на очите
- Дискомфорт в очите
- Слабост
- Необичайни показатели за възпаление при изследване на кръвта
- Реакции, свързани с мястото на катетъра, включително болка, сърбеж или подуване

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как се съхранява Хепрозуме**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Хепрозуме след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в хладилник между 2°C до 8°C.

След разреждане се препоръчва незабавна употреба.

Ако не се използва веднага, приготвеният разтвор може да се съхранява до 24 часа при 2°C до 8°C или до 12 часа при стайна температура (до 25°C).

След разреждане разтворът може да се съхранява до 24 часа при 2-8°C, последвано от 12 часа (включително времето за инфузия) при стайна температура.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или медицинска сестра как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Хепрозуме**

- Активното вещество е олипудаза алфа. Един флакон съдържа 20 mg олипудаза алфа.
- Други съставки са:
  - L-метионин
  - динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
  - натриев дихидрогенфосфат монохидрат
  - захароза

Вижте точка 2 Хепрозуме съдържа натрий.

#### **Как изглежда Хепрозуме и какво съдържа опаковката**

Хепрозуме е прах за концентрат за инфузионен разтвор във флакон (20 mg/флакон).

Прахът е бял до почти бял лиофилизиран прах.

След смесване със стерилна вода той е бистър, безцветен разтвор. Разтворът трябва да се разрежи допълнително преди инфузия.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Нидерландия

#### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: +359 (0)2 4942 480

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

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

**France**

sanofi-aventis france  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

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

**Nederland**

Genzyme Europe B.V.  
Tel: + 31 20 245 4000

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



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

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

**Latvija**  
Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

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

#### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата и на уебсайта: [www.xenpozyme.info.sanofi](http://www.xenpozyme.info.sanofi) или чрез сканиране със смартфон на QR кода по-долу (включен също на външната картонена опаковка).

<място за QR код>

-----  
Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

#### Приготвяне на разтвора за прилагане

Прахът за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се реконституира със стерилна вода за инжекции, да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор и след това да се приложи чрез интравенозна инфузия.

Стъпките на реконституиране и разреждане трябва да бъдат извършени при асептични условия. По време на приготвянето на инфузионния разтвор не трябва да се използват филтриращи устройства. Избягвайте образуването на пяна по време на етапите на реконституиране и разреждане.

- 1) Определете броя на флаконите, които трябва да се разтворят, въз основа на теглото на индивидуалния пациент и предписаната доза.  
Тегло на пациента (kg) × доза (mg/kg) = доза на пациента (в mg). Дозата на пациента (в mg), разделена на 20 mg/флакон = брой флакони за реконституиране. Ако броят на флаконите включва дроб, закръглете до следващото цяло число.
- 2) Извадете необходимия брой флакони от хладилника и оставете настрана за приблизително 20 до 30 минути, за да им позволите да достигнат стайна температура.
- 3) Разтворете всеки флакон, като инжектирате 5,1 ml стерилна вода за инжекции във флакона, като използвате техника за бавно добавяне на капки към вътрешната стена на флакона.
- 4) Наклонете и завъртете внимателно всеки флакон. От всеки флакон ще се получи 4 mg/ml бистър, безцветен разтвор.
- 5) Визуално проверете приготвения разтвор във флаконите за наличие на частици и промяна в цвета. Разтворът Хенпрозуме трябва да е бистър и безцветен. Не трябва да се използват флакони, в които се забелязват непрозрачни частици или промяна в цвета.
- 6) Изтеглете обема реконституиран разтвор, съответстващ на предписаната доза, от подходящия брой флакони и разрежете с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в спринцовка или инфузионен сак в зависимост от обема на инфузията (вж. Таблица 1 за препоръчителния общ обем на инфузията въз основа на възрастта и/или теглото на пациента).

Таблица 1: Препоръчителни обеми на инфузия

	Телесно тегло ≥ 3 kg до < 10 kg	Телесно тегло ≥ 10 kg до < 20 kg	Телесно тегло ≥ 20 kg (педиатрични пациенти < 18 години)	Възрастни пациенти (≥ 18 години)
Доза (mg/kg)	Общ обем на инфузия (ml)	Общ обем на инфузия (ml)	Общ обем на инфузия (ml)	Общ обем на инфузия (ml)
0,03	Променливият обем ще варира в зависимост от телесното тегло	Променливият обем ще варира в зависимост от телесното тегло	5	Неприложимо
0,1	Променливият обем ще варира в зависимост от телесното тегло	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

- За променливите обеми на инфузия въз основа на телесно тегло при педиатрични пациенти (вж. таблица 1):
  - Пригответе инфузионен разтвор 0,1 mg/ml, като добавите 0,25 ml (1 mg) от приготвения разтвор, приготвен в стъпка 3) и 9,75 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор в празна спринцовка от 10 ml.
  - Изчислете обема (ml), необходим за получаване на дозата на пациента (mg).  
Пример:  $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Инструкции за разреждане за  $5 \text{ ml} \leq$  общ обем  $\leq 20 \text{ ml}$  с помощта на спринцовка:
  - Инжектирайте необходимия обем от приготвения разтвор бавно към вътрешната стена на празната спринцовка.
  - Добавете бавно достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да получите необходимия общ инфузионен обем (избягвайте образуването на пяна в спринцовката).
- Инструкции за разреждане за общ обем  $\geq 50 \text{ ml}$  с помощта на инфузионен сак:
  - Празен инфузионен сак:
    - Инжектирайте бавно необходимия обем от приготвения разтвор от стъпка 3) в стерилен инфузионен сак с подходящ размер.
    - Добавете бавно достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да получите необходимия общ инфузионен обем (избягвайте образуването на пяна в сака).
  - Предварително напълнен инфузионен сак:
    - Изтеглете от инфузионния сак, предварително напълнен с натриев хлорид 9 mg/mL (0,9%) инжекционен разтвор, такъв обем от физиологичния разтвор, че да получите окончателен обем, както е посочено в таблица 1.
    - Добавете бавно необходимия обем от приготвения разтвор от стъпка 3) в инфузионния сак (избягвайте образуването на пяна в сака).

7) Внимателно обърнете спринцовката или инфузионния сак, за да разбъркате. Не разклащайте. Тъй като това е протеинов разтвор, от време на време след разреждане се появява лека флокуляция (описана като тънки полупрозрачни нишки).

- 8) Разреденият разтвор трябва да се филтрира през вграден филтър 0,2  $\mu\text{m}$  с ниско свързване на протеини по време на приложение.
- 9) След като инфузията приключи, инфузионната система трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, като се използва същата скорост на инфузия като тази, използвана за последната част от инфузията.