

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xenprozyme 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg olipudase alfa\*.

Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 4 mg olipudase alfa ανά ml. Κάθε φιαλίδιο πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω πριν από τη χρήση (βλ. παράγραφο 6.6).

\*Το olipudase alfa είναι μία ανασυνδυασμένη ανθρώπινη όξινη σφιγγομυελινάση και παράγεται σε κυτταρική σειρά ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3,02 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (κόνις για πυκνό σκεύασμα). Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη κόνις.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xenprozyme ενδείκνυται ως θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης για την αντιμετώπιση των εκδηλώσεων της ανεπάρκειας της όξινης σφιγγομυελινάσης (ASMD) εκτός του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με τύπο A/B ή τύπο B.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Xenprozyme θα πρέπει να επιβλέπεται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση της ASMD ή άλλων κληρονομικών μεταβολικών διαταραχών. Η έγχυση του Xenprozyme θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας με πρόσβαση σε κατάλληλη ιατρική υποστήριξη για την αντιμετώπιση ενδεχόμενων σοβαρών αντιδράσεων, όπως σοβαρές συστηματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

### Δοσολογία

Ο ταχύς μεταβολισμού της συσσωρευμένης σφιγγομυελίνης (SM) από το olipudase alfa οδηγεί στον σχηματισμό προφλεγμονωδών προϊόντων διάσπασης, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις και/ή παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων. Ένα

σχήμα κλιμάκωσης της δόσης μπορεί να ελαχιστοποιήσει την πλειοψηφία αυτών των ανεπιθύμητων συμβάντων (βλ. παράγραφο 5.3).

Η δόση του Xenprozyme βασίζεται στο πραγματικό σωματικό βάρος για έναν ασθενή με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ)  $\leq 30$  ή στο βέλτιστο σωματικό βάρος για έναν ασθενή με ΔΜΣ  $> 30$  (βλ. παράγραφο για ασθενείς με ΔΜΣ  $> 30$ ).

### Ενήλικες

#### *Φάση κλιμάκωσης της δόσης*

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Xenprozyme είναι 0,1 mg/kg\* για τους ενήλικες (βλ. επίσης την υποενότητα σχετικά με τις δόσεις που παραλείπονται για πρόσθετες οδηγίες) και στη συνέχεια, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται σύμφωνα με το σχήμα κλιμάκωσης της δόσης που παρουσιάζεται στον Πίνακα 1:

**Πίνακας 1: Σχήμα κλιμάκωσης της δόσης στους ενήλικες**

Ενήλικες ασθενείς ( $\geq 18$ ετών)	
Πρώτη δόση (Ημέρα 1/Εβδομάδα 0)	0,1 mg/kg*
Δεύτερη δόση (Εβδομάδα 2)	0,3 mg/kg*
Τρίτη δόση (Εβδομάδα 4)	0,3 mg/kg*
Τέταρτη δόση (Εβδομάδα 6)	0,6 mg/kg*
Πέμπτη δόση (Εβδομάδα 8)	0,6 mg/kg*
Έκτη δόση (Εβδομάδα 10)	1 mg/kg*
Έβδομη δόση (Εβδομάδα 12)	2 mg/kg*
Όγδοη δόση (Εβδομάδα 14)	3 mg/kg* (συνιστώμενη δόση συντήρησης)

\*Για ασθενείς με ΔΜΣ  $\leq 30$  θα χρησιμοποιείται το πραγματικό σωματικό βάρος. Για ασθενείς με ΔΜΣ  $> 30$ , θα χρησιμοποιείται το βέλτιστο σωματικό βάρος, όπως περιγράφεται παρακάτω.

#### *Φάση συντήρησης*

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Xenprozyme είναι 3 mg/kg\* κάθε 2 εβδομάδες.

\*Για ασθενείς με ΔΜΣ  $\leq 30$  θα χρησιμοποιείται το πραγματικό σωματικό βάρος. Για ασθενείς με ΔΜΣ  $> 30$ , θα χρησιμοποιείται το βέλτιστο σωματικό βάρος, όπως περιγράφεται παρακάτω.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Φάση κλιμάκωσης της δόσης*

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Xenprozyme είναι 0,03 mg/kg\* για τους παιδιατρικούς ασθενείς και η δόση θα πρέπει στη συνέχεια να αυξάνεται σύμφωνα με το σχήμα κλιμάκωσης της δόσης που παρουσιάζεται στον Πίνακα 2:

**Πίνακας 2: Σχήμα κλιμάκωσης της δόσης στους παιδιατρικούς ασθενείς**

Παιδιατρικοί ασθενείς (0 έως $< 18$ ετών)	
Πρώτη δόση (Ημέρα 1/Εβδομάδα 0)	0,03 mg/kg*
Δεύτερη δόση (Εβδομάδα 2)	0,1 mg/kg*
Τρίτη δόση (Εβδομάδα 4)	0,3 mg/kg*
Τέταρτη δόση (Εβδομάδα 6)	0,3 mg/kg*
Πέμπτη δόση (Εβδομάδα 8)	0,6 mg/kg*

Έκτη δόση (Εβδομάδα 10)	0,6 mg/kg*
Έβδομη δόση (Εβδομάδα 12)	1 mg/kg*
Όγδοη δόση (Εβδομάδα 14)	2 mg/kg*
Ένατη δόση (Εβδομάδα 16)	3 mg/kg* (συνιστώμενη δόση συντήρησης)

\*Για ασθενείς με ΔΜΣ ≤ 30 θα χρησιμοποιείται το πραγματικό σωματικό βάρος. Για ασθενείς με ΔΜΣ > 30, θα χρησιμοποιείται το βέλτιστο σωματικό βάρος, όπως περιγράφεται παρακάτω.

#### *Φάση συντήρησης*

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Xenprozyme είναι 3 mg/kg\* κάθε 2 εβδομάδες.

\*Για ασθενείς με ΔΜΣ ≤ 30 θα χρησιμοποιείται το πραγματικό σωματικό βάρος. Για ασθενείς με ΔΜΣ > 30, θα χρησιμοποιείται το βέλτιστο σωματικό βάρος, όπως περιγράφεται παρακάτω.

#### Ασθενείς με ΔΜΣ > 30

Στους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) > 30, το σωματικό βάρος που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της δόσης του Xenprozyme εκτιμάται μέσω της ακόλουθης μεθόδου (για τις φάσεις κλιμάκωσης της δόσης και συντήρησης).

Σωματικό βάρος (kg) που θα χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της δόσης =  $30 \times (\text{πραγματικό ύψος σε m})^2$

Παράδειγμα:

Για έναν ασθενή με:

ΔΜΣ 38

σωματικό βάρος 110 kg

ύψος 1,7 m.

Η δόση που θα χορηγηθεί θα υπολογιστεί χρησιμοποιώντας σωματικό βάρος  $30 \times 1,7^2 = 86,7$  kg.

#### Παραλειφθείσες δόσεις

Μία δόση θεωρείται ότι έχει παραλειφθεί όταν δεν χορηγηθεί εντός 3 ημερών από την προγραμματισμένη ημερομηνία. Αν παραλειφθεί μία δόση του Xenprozyme, η επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγηθεί όπως περιγράφεται παρακάτω το συντομότερο δυνατό. Στη συνέχεια, οι χορηγήσεις θα πρέπει να προγραμματιστούν κάθε 2 εβδομάδες από την ημερομηνία της τελευταίας χορήγησης.

#### *Κατά τη φάση κλιμάκωσης της δόσης*

- Εάν παραλειφθεί 1 έγχυση: θα πρέπει να χορηγείται η τελευταία ανεκτή δόση, πριν από τη συνέχιση της κλιμάκωσης της δόσης, σύμφωνα με το σχήμα για τους ενήλικες (Πίνακας 1) ή τους παιδιατρικούς ασθενείς (Πίνακας 2).
  - Εάν παραλειφθούν 2 συνεχόμενες εγχύσεις: θα πρέπει να χορηγείται δόση χαμηλότερη κατά 1 δοσολογικό επίπεδο από την τελευταία ανεκτή δόση (χρησιμοποιώντας ελάχιστη δόση 0,3 mg/kg) πριν από τη συνέχιση της κλιμάκωσης της δόσης, σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή τον Πίνακα 2.
  - Εάν παραλειφθούν 3 ή περισσότερες συνεχόμενες εγχύσεις: η κλιμάκωση της δόσης θα πρέπει να συνεχίζεται με τα 0,3 mg/kg, σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή τον Πίνακα 2.
- Στην επόμενη προγραμματισμένη έγχυση μετά από μία παραλειφθείσα δόση, εάν η χορηγούμενη δόση είναι 0,3 ή 0,6 mg/kg, αυτή η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί δύο φορές, σύμφωνα με τον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2.

#### *Κατά τη φάση συντήρησης*

- Εάν παραλειφθεί 1 έγχυση συντήρησης: θα πρέπει να χορηγείται η δόση συντήρησης και το θεραπευτικό σχήμα να προσαρμοστεί ανάλογα.

- Εάν παραλειφθούν 2 συνεχόμενες εγχύσεις συντήρησης: θα πρέπει να χορηγείται 1 δόση κάτω από τη δόση συντήρησης (δηλ., 2 mg/kg). Στη συνέχεια, για τις επόμενες εγχύσεις θα πρέπει να χορηγείται η δόση συντήρησης (3 mg/kg) κάθε 2 εβδομάδες.
- Εάν παραλειφθούν 3 ή περισσότερες συνεχόμενες εγχύσεις συντήρησης: η κλιμάκωση της δόσης θα πρέπει να συνεχίζεται με τα 0,3 mg/kg, σύμφωνα με τον Πίνακα 1 ή τον Πίνακα 2.

#### Παρακολούθηση του επιπέδου των τρανσαμινασών

Τα επίπεδα των τρανσαμινασών (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης [ALT] και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST]) θα πρέπει να μετρούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια κάθε φάσης κλιμάκωσης της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών πριν από την έγχυση είναι αυξημένα πάνω από την τιμή αναφοράς και >2 φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN), μπορεί να προσαρμοστεί η δόση του Xeprozyme (επανάληψη ή μείωση της προηγούμενης δόσης) ή μπορεί να ανασταλεί προσωρινά η θεραπεία σύμφωνα με τον βαθμό αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών. Εάν σε έναν ασθενή χρειάζεται προσαρμογή της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας, για την επανέναρξη της θεραπείας θα πρέπει να ακολουθείται το σχήμα κλιμάκωσης της δόσης που περιγράφεται στον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2 για τους ενήλικες και τους παιδιατρικούς ασθενείς, αντίστοιχα, καθώς και οι συστάσεις σε περίπτωση παράλειψης δόσεων (βλ. ενότητα σχετικά με τις παραλειφθείσες δόσεις).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

Το Xeprozyme προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο. Οι εγχύσεις θα πρέπει να χορηγούνται με σταδιακό τρόπο, κατά προτίμηση με χρήση αντλίας έγχυσης.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Μετά την ανασύσταση και την αραιώση, το διάλυμα χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση. Οι ρυθμοί έγχυσης πρέπει να αυξάνονται σταδιακά κατά τη διάρκεια της έγχυσης μόνο εφόσον δεν υπάρχουν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (σε περίπτωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, βλ. παράγραφο 4.4.). Ο ρυθμός και η διάρκεια της έγχυσης (+/- 5 λεπτά) για κάθε βήμα της έγχυσης περιγράφονται λεπτομερώς στον Πίνακα 3 και στον Πίνακα 4:

#### **Πίνακας 3: Ρυθμός και διάρκεια της έγχυσης σε ενήλικες ασθενείς**

Δόση (mg/kg)	Ρυθμός έγχυσης				Προσεγγιστική διάρκεια έγχυσης
	βήμα 1	βήμα 2	βήμα 3	βήμα 4	
0,1	20 ml/ώρα για 20 λεπτά	60 ml/ώρα για 15 λεπτά	Δ/Ε	Δ/Ε	35 λεπτά
0,3 έως 3	3,33 ml/ώρα για 20 λεπτά	10 ml/ώρα για 20 λεπτά	20 ml/ώρα για 20 λεπτά	33,33 ml/ώρα για 160 λεπτά	220 λεπτά

Δ/Ε: Δεν έχει εφαρμογή

#### **Πίνακας 4: Ρυθμός και διάρκεια της έγχυσης σε παιδιατρικούς ασθενείς**

Δόση (mg/kg)	Ρυθμός έγχυσης Διάρκεια έγχυσης				Προσεγγιστική διάρκεια έγχυσης
	βήμα 1	βήμα 2	βήμα 3	βήμα 4	
0,03	0,1 mg/kg/ώρα καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης	Δ/Ε	Δ/Ε	Δ/Ε	18 λεπτά
0,1	0,1 mg/kg/ώρα για 20 λεπτά	0,3 mg/kg/ώρα μετέπειτα	Δ/Ε	Δ/Ε	35 λεπτά
0,3	0,1 mg/kg/ώρα για 20 λεπτά	0,3 mg/kg/ώρα για 20 λεπτά	0,6 mg/kg/ώρα μετέπειτα	Δ/Ε	60 λεπτά
0,6	0,1 mg/kg/ώρα για 20 λεπτά	0,3 mg/kg/ώρα για 20 λεπτά	0,6 mg/kg/ώρα για 20 λεπτά	1 mg/kg/ώρα μετέπειτα	80 λεπτά
1					100 λεπτά
2					160 λεπτά
3					220 λεπτά

Δ/Ε: Δεν έχει εφαρμογή

Τα σημεία και συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IAR), όπως η κεφαλαλγία, η κνίδωση, η πυρεξία, η ναυτία και ο έμετος, καθώς και άλλα σημεία ή συμπτώματα υπερευαισθησίας, θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί, να διακοπεί προσωρινά ή να διακοπεί οριστικά και να ξεκινήσει κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση, κατά περίπτωση.

Σε περίπτωση σοβαρής υπερευαισθησίας και/ή αναφυλακτικής αντίδρασης, η θεραπεία με Xenprozyme θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως (βλ. παράγραφο 4.4).

Στο τέλος της έγχυσης (μόλις αδειάσει η σύριγγα ή ο ασκός έγχυσης), η γραμμή έγχυσης θα πρέπει να ξεπλένεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με ρυθμό έγχυσης ίδιον με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για το τελευταίο μέρος της έγχυσης.

#### Έγχυση κατ' οίκον κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης

Η έγχυση κατ' οίκον υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν δόση συντήρησης και ανέχονται καλά τις εγχύσεις τους. Η απόφαση για να μεταπηδήσουν οι ασθενείς σε εγχύσεις κατ' οίκον θα πρέπει να λαμβάνεται κατόπιν αξιολόγησης και σύστασης από τον συνταγογράφοντα ιατρό.

Κατά τη χορήγηση του Xenprozyme, θα πρέπει να υπάρχει άμεσα διαθέσιμη κατάλληλη ιατρική υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένου προσωπικού που είναι εκπαιδευμένο σε μέτρα έκτακτης ανάγκης. Σε περίπτωση εμφάνισης αναφυλακτικών ή άλλων οξέων αντιδράσεων, διακόψτε αμέσως την έγχυση του Xenprozyme, ξεκινήστε κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση και αναζητήστε τη φροντίδα ιατρού. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, οι επόμενες εγχύσεις θα πρέπει να χορηγούνται μόνο σε περιβάλλον στο οποίο υπάρχουν διαθέσιμα μέτρα ανάνηψης. Η δόση και ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να παραμένουν σταθερά κατά τις εγχύσεις κατ' οίκον και δεν θα πρέπει να αλλάζουν χωρίς την επίβλεψη του συνταγογράφοντος ιατρού. Σε περίπτωση παράλειψης δόσεων ή καθυστέρησης της έγχυσης, απαιτείται επικοινωνία με τον συνταγογράφοντα ιατρό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Απειλητική για τη ζωή υπερευαισθησία (αναφυλακτική αντίδραση) στο olipudase alfa ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 (βλ. παράγραφο 4.4).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιγνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Απουσία μεταφοράς μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού

Το Xenprozyme δεν αναμένεται να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ή να ρυθμίσει τις εκδηλώσεις της νόσου από το ΚΝΣ.

#### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IAR)

IAR εμφανίστηκαν περίπου στο 58% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Xenprozyme σε κλινικές μελέτες. Αυτές οι IAR περιλάμβαναν αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αντιδράσεις οξείας φάσης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι πιο συχνές IAR ήταν κεφαλαλγία, κνίδωση, πυρεξία, ναυτία και έμετος (βλ. παράγραφο 4.8). Οι IAR εμφανίστηκαν συνήθως από τη στιγμή της έγχυσης και έως 24 ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης.

#### Υπερευαισθησία/αναφυλαξία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xenprozyme (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες, αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν σε 7 (17,5%) ενήλικες και 9 (45%) παιδιατρικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένου ενός παιδιατρικού ασθενή που εμφάνισε αναφυλαξία.

#### Αντιμετώπιση

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της έγχυσης καθώς και για το ενδεχόμενο χρονικό διάστημα μετά την έγχυση, με βάση την κλινική κρίση. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα πιθανά συμπτώματα υπερευαισθησίας/αναφυλαξίας και να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητήσουν αμέσως ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων. Η αντιμετώπιση των IAR θα πρέπει να βασίζεται στη βαρύτητα των σημείων και των συμπτωμάτων και μπορεί να περιλαμβάνει προσωρινή διακοπή της έγχυσης του Xenprozyme, μείωση του ρυθμού έγχυσης και/ή κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση.

Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής υπερευαισθησίας ή αναφυλαξίας, το Xenprozyme θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση. Ο ασθενής που εμφάνισε αναφυλαξία στην κλινική μελέτη υποβλήθηκε σε ένα εξατομικευμένο σχήμα απευαισθητοποίησης, το οποίο του επέτρεψε να συνεχίσει τη μακροχρόνια θεραπεία με Xenprozyme στη συνιστώμενη δόση συντήρησης. Ο συνταγογράφων ιατρός θα πρέπει να αξιολογεί τους κινδύνους και τα οφέλη της επανέναρξης της χορήγησης του Xenprozyme μετά από αναφυλαξία ή σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας. Εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης του Xenprozyme μετά από αναφυλαξία, ο συνταγογράφων ιατρός θα πρέπει να επικοινωνήσει με τον τοπικό αντιπρόσωπο της Sanoofi για συμβουλές σχετικά με την επανέναρξη της χορήγησης. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη προσοχή και να υπάρχουν κατάλληλα μέτρα ανάνηψης κατά την επανέναρξη της χορήγησης του Xenprozyme.

Σε περίπτωση εμφάνισης ήπιων ή μέτριων IAR, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί προσωρινά, να αυξηθεί η διάρκεια κάθε βήματος για μία συγκεκριμένη έγχυση και/ή να μειωθεί η δόση του Xenprozyme. Εάν σε έναν ασθενή χρειάζεται μείωση της δόσης, η εκ νέου κλιμάκωση θα πρέπει να ακολουθεί τις οδηγίες κλιμάκωσης της δόσης που περιγράφονται στον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2 για ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς μπορούν να λάβουν προκαταρκτική αγωγή με αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και/ή γλυκοκορτικοειδή για την πρόληψη ή τη μείωση των αλλεργικών αντιδράσεων.

#### Ανοσογονικότητα

Εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA) αναφέρθηκαν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών (βλ. παράγραφο 4.8). IAR και αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εμφανιστούν ανεξάρτητα από την ανάπτυξη ADA. Η πλειοψηφία των IAR και των αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν ήπιες ή μέτριας βαρύτητας και αντιμετωπίστηκαν με καθιερωμένες κλινικές πρακτικές.

Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ελέγχου για IgE ADA σε ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας στο olipudase alfa.

Παρότι στις κλινικές μελέτες δεν αναφέρθηκε απώλεια της αποτελεσματικότητας, η εξέταση για IgG ADA μπορεί να ληφθεί υπόψη σε περίπτωση απώλειας της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

#### Παροδική αύξηση των τρανσαμινασών

Παροδικές αυξήσεις των τρανσαμινασών (ALT ή AST) εντός 24 έως 48 ωρών μετά τις εγχύσεις αναφέρθηκαν κατά τη φάση κλιμάκωσης της δόσης με Xenprozyme στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη στιγμή της επόμενης προγραμματισμένης έγχυσης, αυτά τα αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών γενικά είχαν επιστρέψει στα επίπεδα που είχαν παρατηρηθεί πριν από την έγχυση του Xenprozyme.

Τα επίπεδα των τρανσαμινασών (ALT και AST) θα πρέπει να μετρώνται εντός 1 μηνός πριν από την έναρξη της θεραπείας με Xenprozyme (βλ. παράγραφο 4.2). Κατά τη διάρκεια της κλιμάκωσης της δόσης ή κατά τη συνέχιση της θεραπείας μετά από παράλειψη δόσεων, τα επίπεδα των τρανσαμινασών θα πρέπει να μετρώνται εντός 72 ωρών πριν από την επόμενη προγραμματισμένη έγχυση του Xenprozyme. Εάν το αρχικό επίπεδο ή το επίπεδο των τρανσαμινασών πριν από την έγχυση είναι > 2 φορές πάνω από το ULN κατά τη διάρκεια της κλιμάκωσης της δόσης, τότε θα πρέπει να πραγματοποιούνται πρόσθετες μετρήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών εντός 72 ωρών μετά το τέλος της έγχυσης. Εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών πριν την έγχυση είναι αυξημένα πάνω από την τιμή αναφοράς και >2 φορές πάνω από το ULN, μπορεί να προσαρμοστεί η δόση του Xenprozyme (επανάληψη ή μείωση της προηγούμενης δόσης) ή μπορεί να ανασταλεί προσωρινά η θεραπεία σύμφωνα με τον βαθμό αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών (βλ. παράγραφο 4.2). Με την επίτευξη της συνιστώμενης δόσης συντήρησης, ο έλεγχος των τρανσαμινασών μπορεί να πραγματοποιείται στα πλαίσια της συνήθους κλινικής αντιμετώπισης της ASMD.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3,02 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμούν με το 0,15% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα ή έναν έφηβο και ≤0, 38% της μέγιστης αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για παιδιά κάτω των 16 ετών.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων. Επειδή το olipudase alfa είναι μία ανασυνδυασμένη ανθρώπινη πρωτεΐνη, δεν αναμένονται φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που διαμεσολαβούνται από το κυτόχρωμα P450.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση του olipudase alfa σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Xenprozyme δε πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης, εκτός εάν τα πιθανά οφέλη για τη μητέρα υπερτερούν των δυναμικών κινδύνων, συμπεριλαμβανομένων των κινδύνων για το έμβρυο.

##### Θηλασμός



Δεν είναι γνωστό εάν το olipudase alfa απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του olipudase alfa στο γάλα των ζώων. Ο κίνδυνος στα νεογόννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Xenprozyme λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με τις επιδράσεις του olipudase alfa στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα. Τα δεδομένα σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Επειδή έχει αναφερθεί υπόταση στις κλινικές μελέτες, το Xenprozyme μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xenprozyme ήταν ένα συμβάν έκτακτων συστολών στο πλαίσιο ιστορικού καρδιομυοπάθειας σε 1 (2,5%) ενήλικα ασθενή και αναφυλακτική αντίδραση, κνίδωση, εξάνθημα, υπερευαισθησία και αύξηση του επιπέδου της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, κάθε μία σε 1 (5%) παιδιατρικό ασθενή. Η επίπτωση σοβαρών IAR σχετιζόμενων με υπερευαισθησία ήταν υψηλότερη στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADR) ήταν κεφαλαλγία (31,7%), πυρεξία (25%), κνίδωση (21,7%), ναυτία (20%), έμετος (16,7%), κοιλιακό άλγος (15%), μυαλγία (11,7%), κνησμός (10%) και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη (10%).

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Η συγκεντρωτική ανάλυση της ασφάλειας από 4 κλινικές μελέτες (μία μελέτη ανοχής σε ενήλικες ασθενείς, τη μελέτη ASCEND, τη μελέτη ASCEND-Peds και μία μελέτη επέκτασης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς) περιλάμβανε συνολικά 60 ασθενείς (40 ενήλικες και 20 παιδιατρικούς ασθενείς) που έλαβαν θεραπεία με Xenprozyme σε δόσεις έως 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στη συγκεντρωτική ανάλυση της ασφάλειας από τις κλινικές μελέτες παρατίθενται στον Πίνακα 5 ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και παρουσιάζονται ανά κατηγορία συχνότητας: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### **Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xenprozyme σε συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών μελετών**

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	
	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αναφυλαξία και υπερευαισθησία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	

<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		Υπεραιμία του οφθαλμού, δυσφορία του οφθαλμού, κνησμός του οφθαλμού
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>		Υπόταση, εξάνθειες
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>		Οίδημα φάρυγγα, πρήξιμο φάρυγγα, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού, συριγμός, ερεθισμός λάρυγγα, δύσπνοια, ερεθισμός του λαιμού
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	Ναυτία, κοιλιακό άλγος, έμετος	Διάρροια, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή δυσφορία, γαστρεντερικό άλγος
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>		Πόνος του ήπατος
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Κνίδωση, κνησμός	Αγγειοοίδημα, τοπικό εξάνθημα υποτροπιάζον, εξάνθημα, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθρηματώδες, εξάνθημα κνησμούδες, εξάνθημα ιλαροειδές, βλατίδες, κηλίδες, ερύθημα
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	Μυαλγία	Οστικός πόνος, αρθραλγία, οσφυαλγία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Πυρεξία	Άλγος, ρίγη, πόνος στη θέση του καθετήρα, αντίδραση σχετιζόμενη με τη θέση του καθετήρα, κνησμός της θέσης του καθετήρα, οίδημα της θέσης του καθετήρα, κόπωση, εξασθένιση
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, φερριτίνη ορού αυξημένη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη μη φυσιολογική, θερμοκρασία σώματος αυξημένη

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IAR), συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων υπερευαισθησίας/αναφυλακτικών αντιδράσεων

IAR αναφέρθηκαν στο 55% των ενηλίκων και το 65% των παιδιατρικών ασθενών. Τα συμπτώματα των IAR που αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ενήλικες ασθενείς ήταν κεφαλαλγία (22,5%), ναυτία (15%), κνίδωση (12,5%), αρθραλγία (10%), μυαλγία (10%), πυρεξία (10%), κνησμός (7,5%), έμετος (7,5%) και κοιλιακό άλγος (7,5%). Τα συμπτώματα των IAR που αναφέρθηκαν πιο συχνά σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν πυρεξία (40%), κνίδωση (35%), έμετος (30%), κεφαλαλγία (20%), ναυτία (20%) και εξάνθημα (15%). Οι IAR εμφανίστηκαν συνήθως από τη στιγμή της έγχυσης και έως 24 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης.

Σχετιζόμενες με υπερευαισθησία IAR, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, εμφανίστηκαν στο 26,7% των ασθενών, στο 17,5% των ενηλίκων και το 45% των παιδιατρικών ασθενών στις κλινικές μελέτες. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα των IAR που σχετίζονται με υπερευαισθησία ήταν κνίδωση (20%), κνησμός (6,7%), ερύθημα (6,7%) και εξάνθημα (5%).

Ένας παιδιατρικός ασθενής στις κλινικές μελέτες εμφάνισε σοβαρή αναφυλακτική αντίδραση. Επίσης, ανεξάρτητα από το πρόγραμμα των κλινικών μελετών, ένας ασθενής ηλικίας 16 μηνών με ASMD τύπου A που έλαβε θεραπεία με Xenprozyme εμφάνισε 2 αναφυλακτικές αντιδράσεις. Και στους δύο ασθενείς ανιχνεύθηκαν αντισώματα IgE κατά του oIipudase alfa.

Σε 2 ενήλικες και 3 παιδιατρικούς ασθενείς, τα συμπτώματα των IAR συσχετίστηκαν με μεταβολές στις εργαστηριακές παραμέτρους (π.χ., τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, φερριτίνης) που υποδηλώνουν αντίδραση οξείας φάσης.

#### Αυξήσεις των τρανσαμινασών

Παροδικές αυξήσεις των τρανσαμινασών (ALT ή AST) εντός 24 έως 48 ωρών μετά την έγχυση εμφανίστηκαν σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xenprozyme κατά τη φάση κλιμάκωσης της δόσης στις κλινικές μελέτες. Μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη έγχυση αυτές οι αυξήσεις γενικά είχαν επανέλθει στα επίπεδα των τρανσαμινασών πριν από την προηγούμενη έγχυση. Συνολικά, μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με Xenprozyme, η μέση τιμή της ALT μειώθηκε κατά 45,9% και η μέση τιμή της AST μειώθηκε κατά 40,2%, σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Στους ενήλικες ασθενείς, και οι 16 ασθενείς με αυξημένη αρχική τιμή ALT είχαν τιμή ALT εντός του φυσιολογικού εύρους και οι 10 από τους 12 ασθενείς με αυξημένη αρχική τιμή AST είχαν τιμή AST εντός του φυσιολογικού εύρους.

#### Ανοσογονικότητα

Συνολικά, 16 από τους 40 (40%) ενήλικες ασθενείς και 13 από τους 20 (65%) παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xenprozyme ανέπτυξαν εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA). Ο διάμεσος χρόνος έως την ορομετατροπή από την πρώτη έγχυση του Xenprozyme ήταν περίπου 33 εβδομάδες στους ενήλικες και 10 εβδομάδες στους παιδιατρικούς ασθενείς. Η πλειοψηφία των ασθενών που ήταν θετικοί σε ADA (11 από 16 ενήλικες και 8 από 13 παιδιατρικοί ασθενείς) είχαν χαμηλή ανταπόκριση ADA ( $\leq 400$ ) ή έγιναν ξανά αρνητικοί σε ADA. Τέσσερις από τους 16 ενήλικες ασθενείς που ήταν θετικοί σε ADA και 5 από τους 13 παιδιατρικούς ασθενείς που ήταν θετικοί σε ADA είχαν εξουδετερωτικά αντισώματα (NAb) που ανέστειλαν τη δράση του oIipudase alfa. Έξι ασθενείς ανέπτυξαν NAb σε ένα χρονικό σημείο και 3 ασθενείς είχαν διαλείπουσα ανταπόκριση. Ένας παιδιατρικός ασθενής εμφάνισε ανταπόκριση ADA ενισχυμένη από τη θεραπεία. Ένας παιδιατρικός ασθενής εμφάνισε αναφυλακτική αντίδραση και ανέπτυξε IgE ADA και IgG ADA με μέγιστο τίτλο 1.600.

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση των ADA στη φαρμακοκινητική και την αποτελεσματικότητα του Xenprozyme σε ενήλικες και παιδιατρικούς πληθυσμούς. Υπήρχε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία IAR (συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων υπερευαισθησίας) στους ασθενείς που ανέπτυξαν εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ADA έναντι των ασθενών που δεν ανέπτυξαν εμφανιζόμενα κατά τη θεραπεία ADA (75,9% έναντι 41,9%).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Εκτός από την υψηλότερη επίπτωση σχετιζόμενων με υπερευαισθησία IAR στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες, το προφίλ ασφάλειας του Xenprozyme στους παιδιατρικούς και τους ενήλικες ασθενείς ήταν παρόμοιο.

#### Μακροχρόνια χρήση

Συνολικά, το μοτίβο των ανεπιθύμητων συμβάντων που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς κατά τη μακροχρόνια χρήση ήταν σε συμφωνία με το αυτό που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια του πρώτους έτους της θεραπείας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Xenprozyme. Για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με το Xenprozyme, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα της πεπτικής οδού και του μεταβολισμού, Ένζυμα, κωδικός ATC: A16AB25

##### Μηχανισμός δράσης

Το olipudase alfa είναι μία ανασυνδυασμένη ανθρώπινη όξινη σφιγγομυελινάση που μειώνει τη συσσώρευση της σφιγγομυελίνης (SM) στα όργανα των ασθενών με ανεπάρκεια όξινης σφιγγομυελινάσης (ASMD).

##### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Xenprozyme έχει αξιολογηθεί σε 3 κλινικές μελέτες (μελέτη ASCEND σε ενήλικες ασθενείς, μελέτη ASCEND-Peds σε παιδιατρικούς ασθενείς και μία μελέτη επέκτασης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς) στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 61 ασθενείς με ASMD.

##### Κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς

Η μελέτη ASCEND είναι μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, επαναλαμβανόμενων δόσεων, φάσης II/III μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ASMD τύπου A/B και B. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 36 ασθενείς με αναλογία 1:1 σε λήψη Xenprozyme ή εικονικού φαρμάκου. Η θεραπεία χορηγήθηκε και στις δύο ομάδες με ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 2 εβδομάδες. Στους ασθενείς που έλαβαν Xenprozyme πραγματοποιήθηκε τιτλοποίηση προς τα πάνω από 0,1 mg/kg σε μία επιδιωκόμενη δόση 3 mg/kg. Η μελέτη χωρίστηκε σε 2 διαδοχικές περιόδους: μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή περίοδο κύριας ανάλυσης (PAP) που διήρκεσε έως την εβδομάδα 52, ακολουθούμενη από μία περίοδο παράτασης της θεραπείας (ETP) για έως 4 έτη.

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος εικονικού φαρμάκου στην PAP μεταπήδησαν σε δραστική θεραπεία στην ETP για την επίτευξη της επιδιωκόμενης δόσης των 3 mg/kg, ενώ οι ασθενείς στο αρχικό σκέλος του Xenprozyme συνέχισαν τη θεραπεία.

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων για το μονοξειδίο του άνθρακα (DLco)  $\leq 70\%$  της προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής, όγκο σπλήνα  $\geq 6$  πολλαπλάσια του φυσιολογικού (MN) όπως μετρήθηκε σε μαγνητική τομογραφία (MRI) και τιμές  $\geq 5$  στη σχετιζόμενη με σπληνομεγαλία βαθμολογία (SRS). Συνολικά, τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου στην έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 30 έτη (εύρος: 18-66 έτη). Η μέση (τυπική απόκλιση, SD) ηλικία κατά τη διάγνωση της ASMD ήταν 18 (18,4) έτη. Κατά την έναρξη της μελέτης, νευρολογικές εκδηλώσεις παρατηρήθηκαν σε 9 από τους 36 ενήλικες ασθενείς (25%) γεγονός που συνάδει με κλινική διάγνωση ASMD Τύπου A/B. Οι υπόλοιποι 27 ασθενείς είχαν κλινική διάγνωση που συνάδει με ASMD Τύπου B.

Αυτή η μελέτη περιλάμβανε 2 ξεχωριστά κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας: την ποσοστιαία μεταβολή στην DLco (% της προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής) και στον όγκο του σπλήνα (σε MN), όπως μετρήθηκε με MRI, από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 52. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του ήπατος (σε MN) και τον αριθμό των αιμοπεταλίων από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 52. Αξιολογήθηκαν επίσης παράμετροι φαρμακοδυναμικής (επίπεδα κεραμιδίων και λυσο-σφιγγομυελίνης [αποακυλιωμένη μορφή της SM]).

Βελτιώσεις στη μέση ποσοστιαία μεταβολή της % προβλεπόμενης DLco ( $p=0,0004$ ) και στον όγκο του σπλήνα ( $p<0,0001$ ), καθώς και στον μέσο όγκο του ήπατος ( $p<0,0001$ ) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων ( $p=0,0185$ ) παρατηρήθηκαν στην ομάδα του Xeprozyme σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια 52 εβδομάδων περίοδο της κύριας ανάλυσης. Σημαντική βελτίωση στη μέση ποσοστιαία μεταβολή στην % προβλεπόμενη DLco, τον όγκο του σπλήνα, τον όγκο του ήπατος και τον αριθμό αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε την εβδομάδα 26 της θεραπείας, κατά την πρώτη αξιολόγηση των καταληκτικών σημείων μετά την έναρξη των δόσεων. Τα αποτελέσματα από την PAP την εβδομάδα 52 παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6: Μέσες (SD) τιμές για τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στην έναρξη της μελέτης και ποσοστιαία μεταβολή (SE) του μέσου όρου ελάχιστων τετραγώνων (LS) από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 52**

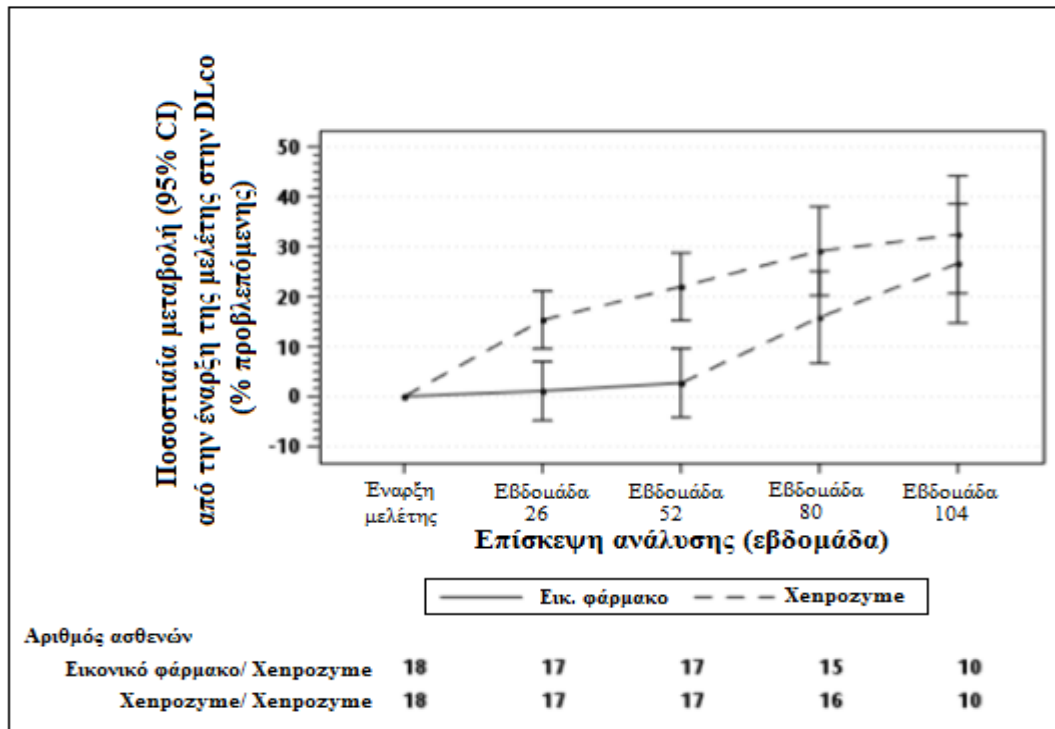
	Εικονικό φάρμακο (n=18)	Xenprozyme (n=18)	Διαφορά [95% CI]	Τιμή p*
<b>Κύρια καταληκτικά σημεία</b>				
Μέσο % προβλεπόμενης DLco στην έναρξη της μελέτης	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	Δ/Ε	Δ/Ε
Ποσοστιαία μεταβολή στο % προβλεπόμενης DLco την εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3, 28,7]	0,0004
Μέσος όγκος σπλήνα (MN) στην έναρξη της μελέτης	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	Δ/Ε	Δ/Ε
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του σπλήνα την εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1, -32,8]	<0,0001
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>				
Μέσος όγκος ήπατος (MN) στην έναρξη της μελέτης	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	Δ/Ε	Δ/Ε
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του ήπατος την εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9, -19,3]	<0,0001
Μέσος αριθμός αιμοπεταλίων (10 <sup>9</sup> /L) στην έναρξη της μελέτης	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	Δ/Ε	Δ/Ε
Ποσοστιαία μεταβολή στον αριθμό αιμοπεταλίων την εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6, 26,1]	0,0185

\*Στατιστικά σημαντικό μετά από προσαρμογή ως προς την πολλαπλότητα

Επιπλέον, η λυσο-σφιγγομυελίνη, η οποία είναι σημαντικά αυξημένη στο πλάσμα των ασθενών με ASMD, μειώθηκε σημαντικά, υποδηλώνοντας μείωση του περιεχομένου σφιγγομυελίνης των ιστών. Η μέση ποσοστιαία μεταβολή LS από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 52 (SE) στο επίπεδο της λυσο-σφιγγομυελίνης στο πλάσμα προ της έγχυσης ήταν 77,7 % (3,9) στην ομάδα θεραπείας με Xenprozyme σε σύγκριση με 5,0% (4,2) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το περιεχόμενο σφιγγομυελίνης του ήπατος, σύμφωνα με την ιστοπαθολογική εξέταση, μειώθηκε κατά 92,0% (SE: 8,1) την εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στην ομάδα θεραπείας με Xenprozyme (σε σύγκριση με +10,3% (SE: 7,8) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου).

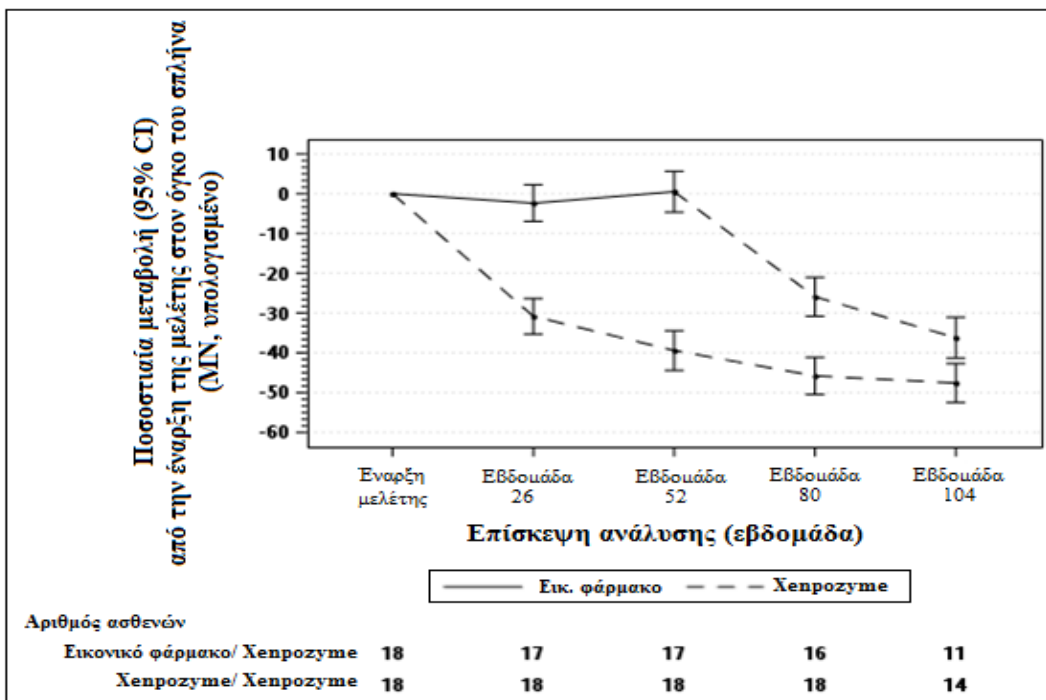
Δεκαεπτά από τους 18 ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως εικονικό φάρμακο και 18 από τους 18 ασθενείς που λάμβαναν προηγουμένως θεραπεία με Xenprozyme για 52 εβδομάδες (PAP) ξεκίνησαν ή συνέχισαν τη θεραπεία με Xenprozyme, αντίστοιχα, για έως 4 έτη. Οι διατηρούμενες επιδράσεις του Xenprozyme στα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας έως την εβδομάδα 104 παρουσιάζονται στις Εικόνες 1 και 2 και στον Πίνακα 7.

**Εικόνα 1: Διάγραμμα των μέσων όρων LS (95% CI) της ποσοστιαίας μεταβολής της DLco (% προβλεπόμενης) από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 104 - πληθυσμός mITT**



Οι κάθετες ράβδοι αντιπροσωπεύουν τα 95% CI για τους μέσους όρους των LS. Οι μέσοι όροι των LS και τα 95% CI βασίζονται σε μία προσέγγιση μεικτού μοντέλου επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, χρησιμοποιώντας δεδομένα έως την εβδομάδα 104. Οι ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/Χεπροζυμε έλαβαν εικονικό φάρμακο έως την εβδομάδα 52 και στη συνέχεια μεταπήδησαν σε Χεπροζυμε.

**Εικόνα 2: Διάγραμμα των μέσων όρων LS (95% CI) της ποσοστιαίας μεταβολής στον όγκο του σπλήνα (MN) από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 104 - πληθυσμός mITT**



Οι κάθετες ράβδοι αντιπροσωπεύουν τα 95% CI για τους μέσους όρους των LS.

Οι μέσοι όροι των LS και τα 95% CI βασίζονται σε μία προσέγγιση μεικτού μοντέλου επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, χρησιμοποιώντας δεδομένα έως την εβδομάδα 104. Οι ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου/Xenprozyme έλαβαν εικονικό φάρμακο έως την εβδομάδα 52 και στη συνέχεια μεταπήδησαν σε Xenprozyme.

**Πίνακας 7: Ποσοστιαία μεταβολή (SE) του μέσου όρου των LS από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 104 για τον όγκο του ήπατος (MN) και τον αριθμό αιμοπεταλίων ( $10^9/l$ ) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Xenprozyme για 104 εβδομάδες**

	Προηγούμενη ομάδα olipudase alfa	
	εβδομάδα 52 (έναρξη ETP)	εβδομάδα 104
N	17	14
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του ήπατος (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Ποσοστιαία μεταβολή στον αριθμό αιμοπεταλίων (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: αριθμός ασθενών

#### *Μελέτη επέκτασης σε ενήλικες ασθενείς*

Πέντε ενήλικες ασθενείς που συμμετείχαν σε μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη αυξανόμενων δόσεων σε ασθενείς με ASMD συνέχισαν τη θεραπεία σε μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης και έλαβαν Xenprozyme έως και για > 7 έτη.

Παρατηρήθηκαν διατηρούμενες βελτιώσεις στην % προβλεπόμενη DLco, στους όγκους του σπλήνα και του ήπατος και στον αριθμό αιμοπεταλίων, σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης, στους ενήλικες κατά την πορεία της μελέτης (βλ. Πίνακα 8).

**Πίνακας 8: Μέση ποσοστιαία μεταβολή (SD) στις παραμέτρους αποτελεσματικότητας από την έναρξη της μελέτης έως τον μήνα 78**

	Μήνας 78 (N=5)
Ποσοστιαία μεταβολή στην % προβλεπόμενη DLco (SD)	55,3% (48,1)
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του σπλήνα (SD)	-59,5% (4,7)
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του ήπατος (SD)	-43,7% (16,7)
Ποσοστιαία μεταβολή στον αριθμό αιμοπεταλίων (SD)	38,5% (14,7)

N: αριθμός ασθενών

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η μελέτη ASCEND-Peds (κλινική μελέτη Φάσης 1/2) είναι μία πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, επαναλαμβανόμενων δόσεων μελέτη αξιολόγησης της ασφάλειας και της ανοχής του Xenprozyme χορηγούμενου για 64 εβδομάδες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας <18 ετών με ASMD (τύπου A/B και B). Επιπλέον, την εβδομάδα 52 αξιολογήθηκαν διερευνητικά καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας που σχετίζονται με την οργανομεγαλία, την πνευμονική και την ηπατική λειτουργία και τη γραμμική ανάπτυξη.

Συνολικά σε 20 ασθενείς (4 έφηβοι από 12 έως < 18 ετών, 9 παιδιά από 6 έως < 12 ετών και 7 βρέφη/παιδιά < 6 ετών) πραγματοποιήθηκε προς τα πάνω τιτλοποίηση της δόσης του Xenprozyme μέσω ενός σχήματος κλιμάκωσης της δόσης από 0,03 mg/kg έως την επιδιωκόμενη δόση των 3 mg/kg. Η θεραπεία χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 2 εβδομάδες για έως 64 εβδομάδες. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν όγκο σπλήνα  $\geq 5$  MN βάσει MRI. Οι



ασθενείς ήταν κατανεμημένοι σε όλες τις ηλικίες από 1,5 έως 17,5 ετών, με ίση εκπροσώπηση και των δύο φύλων. Η μέση (SD) ηλικία κατά τη διάγνωση της ASMD ήταν 2,5 (2,5) έτη. Κατά την έναρξη της μελέτης, νευρολογικές εκδηλώσεις παρατηρήθηκαν σε 8 από τους 20 παιδιατρικούς ασθενείς (40%) γεγονός που συνάδει με κλινική διάγνωση ASMD Τύπου A/B. Οι υπόλοιποι 12 ασθενείς είχαν κλινική διάγνωση που συνάδει με ASMD Τύπου B.

Η θεραπεία με Xenprozyme επέφερε βελτιώσεις της μέσης ποσοστιαίας μεταβολής στην % προβλεπόμενη DLco, τους όγκους του σπλήνα και του ήπατος, τον αριθμό αιμοπεταλίων και την εξέλιξη της γραμμικής ανάπτυξης (βάσει των βαθμολογιών Z του ύψους) την εβδομάδα 52 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης (βλ. Πίνακα 9).

**Πίνακας 9: Ποσοστιαία μεταβολή (SE) του μέσου όρου LS ή μεταβολή (SD) από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 52 (όλες οι ηλικιακές ομάδες) των παραμέτρων αποτελεσματικότητας**

	Αρχική τιμή (n=20)	Εβδομάδα 52 (n=20)
Μέση % προβλεπόμενη DLco (SD) Ποσοστιαία μεταβολή στην % προβλεπόμενη DLco* 95% CI	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4, 52,5
Μέσος όγκος σπλήνα (MN) (SD) Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του σπλήνα (σε MN) 95% CI	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4, -45,0
Μέσος όγκος ήπατος (MN) (SD) Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του ήπατος (σε MN) 95% CI	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1, -37,1
Μέσος αριθμός αιμοπεταλίων (10 <sup>9</sup> /l) (SD) Ποσοστιαία μεταβολή στον αριθμό αιμοπεταλίων 95% CI	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9, 50,1
Μέσες βαθμολογίες Z του ύψους (SD) Μεταβολή στις βαθμολογίες Z του ύψους* 95% CI	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38, 0,73)

\*Η DLco αξιολογήθηκε σε 9 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας  $\geq 5$  ετών που ήταν σε θέση να υποβληθούν στην εξέταση. Η μεταβολή στη βαθμολογία Z του ύψους αξιολογήθηκε σε 19 παιδιατρικούς ασθενείς.

Επιπλέον, ο μέσος όρος LS των επιπέδων των κεραμιδίων και της λυσο-σφιγγομυελίνης στο πλάσμα προ της έγχυσης μειώθηκε κατά 57% (SE: 5,1) και 87,2% (SE: 1,3), αντίστοιχα, σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης, μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας.

Οι επιδράσεις του Xenprozyme στους όγκους του σπλήνα και του ήπατος, τον αριθμό αιμοπεταλίων και τις βαθμολογίες Z του ύψους παρατηρήθηκαν σε όλες τις παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

#### *Παιδιατρικοί ασθενείς στη μελέτη επέκτασης*

Είκοσι παιδιατρικοί ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ASCEND-Peds συνέχισαν τη θεραπεία σε μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης και έλαβαν Xenprozyme έως και για > 5 έτη. Παρατηρήθηκαν διατηρούμενες βελτιώσεις στις παραμέτρους αποτελεσματικότητας (% προβλεπόμενης DLco, όγκοι σπλήνα και ήπατος, αριθμός αιμοπεταλίων, βαθμολογίες Z του ύψους και ηλικία οστών) στους παιδιατρικούς ασθενείς κατά την πορεία της μελέτης έως τον μήνα 48 (βλ. Πίνακα 10).

**Πίνακας 10: Μέση ποσοστιαία μεταβολή ή μεταβολή (SD) από την έναρξη της μελέτης έως τον μήνα 48 (όλες οι ηλικιακές ομάδες) στις παραμέτρους αποτελεσματικότητας**

	Μήνας 48
N	5
Ποσοστιαία μεταβολή στην % προβλεπόμενη DLco (SD)	60,3 (58,5)
N	7
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του σπλήνα (SD)	-69,1 (4,1)
N	7
Ποσοστιαία μεταβολή στον όγκο του ήπατος (SD)	-55,4 (11,0)
N	5
Ποσοστιαία μεταβολή στον αριθμό αιμοπεταλίων (SD)	35,8 (42,4)
N	5
Μεταβολή στις βαθμολογίες Z του ύψους (SD)	2,3 (0,8)
N	7
Μεταβολή στην ηλικία των οστών (μήνες) (SD)	18,5 (19,0)

N: αριθμός ασθενών

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xenprozyme σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αντιμετώπιση της ανεπάρκειας της όξινης σφιγγομυελινάσης (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική (PK) του olipudase alfa αξιολογήθηκε σε 49 ενήλικες ασθενείς με ASMD από όλες τις κλινικές μελέτες, οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ ή πολλαπλές χορηγήσεις. Στη δόση των 3 mg/kg χορηγούμενη μία φορά κάθε 2 εβδομάδες, η μέση (ποσοστιαίος συντελεστής διακύμανσης, CV%) μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου σε ένα δοσολογικό μεσοδιάστημα ( $AUC_{0-t}$ ) σε σταθερή κατάσταση ήταν 30,2 μg/ml (17%) και 607 μg.h/ml (20%), αντίστοιχα.

### Απορρόφηση

Δεν υπάρχει απορρόφηση δεδομένου ότι το Xenprozyme χορηγείται ενδοφλεβίως.

### Κατανομή

Ο εκτιμώμενος μέσος (CV%) όγκος κατανομής του olipudase alfa είναι 13,1 l (18%).

### Βιομετασχηματισμός

Το olipudase alfa είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο ένζυμο το οποίο αναμένεται ότι αποβάλλεται μέσω πρωτεολυτικής αποδόμησης σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα.

### Αποβολή

Η μέση (CV%) κάθαρση του olipudase alfa είναι 0,331 l/h (22%). Η μέση τελική ημίσεια ζωή ( $t_{1/2}$ ) κυμάνθηκε από 31,9 έως 37,6 ώρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Το olipudase alfa παρουσίασε γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος δόσεων από 0,03 έως 3 mg/kg. Μετά από ένα σχήμα κλιμάκωσης της δόσης από 0,1 έως τη δόση συντήρησης των 3 mg/kg χορηγούμενο μία φορά κάθε 2 εβδομάδες, παρατηρήθηκε ελάχιστη συσσώρευση στα επίπεδα του olipudase alfa στο πλάσμα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του olipudase alfa με βάση το φύλο.

Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής έδειξε ότι η έκθεση σε Ασιάτες ασθενείς (n=2) και ασθενείς άλλων φυλών (n=2) ήταν εντός του εύρους έκθεσης που παρατηρήθηκε στους καυκάσιους ασθενείς.

### Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής δεν έδειξε διαφορά στην έκθεση στους ηλικιωμένους (μόνο 2 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 65 και 75 ετών συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες του Xenprozyme).

### Παιδιατρικοί ασθενείς

Η PK του olipudase alfa αξιολογήθηκε σε 20 παιδιατρικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 4 εφήβων, 9 παιδιών και 7 παιδιών/βρεφών (Πίνακας 11). Οι εκθέσεις στο olipudase alfa ήταν χαμηλότερες στους παιδιατρικούς ασθενείς από ό,τι στους ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, αυτές οι διαφορές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

**Πίνακας 11: Μέση (CV%) τιμή παραμέτρων PK του olipudase alfa μετά από χορήγηση 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε εφήβους, παιδιά και παιδιά/βρέφη ασθενείς με ASMD**

Ηλικιακή ομάδα	Ηλικία (έτη)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	AUC <sub>0-τ</sub> (μg.h/ml)
Έφηβοι (n=4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Παιδιά (n=9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Παιδιά/Βρέφη (n=7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία αντιπροσωπεύουν τις post hoc εκτιμήσεις των τιμών της έκθεσης σε σταθερή κατάσταση χρησιμοποιώντας ανάλυση πληθυσμιακής PK. AUC<sub>0-τ</sub>: περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου στο πλάσμα σε ένα δοσολογικό μεσοδιάστημα, C<sub>max</sub>: μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, n: συνολικός αριθμός ασθενών.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Το olipudase alfa είναι μία ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη και αναμένεται ότι αποβάλλεται με πρωτεολυτική αποδόμηση. Ως εκ τούτου, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του olipudase alfa.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Στη μελέτη ASCEND συμπεριλήφθηκαν τέσσερις ασθενείς (11,1%) με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (60 ml/min ≤ κάθαρση κρεατινίνης < 90 ml/min). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του olipudase alfa σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η επίδραση της μέτριας έως σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του olipudase alfa δεν είναι γνωστή. Το olipudase alfa δεν αναμένεται να αποβάλλεται μέσω νεφρικής απέκκρισης. Ως εκ τούτου, η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του olipudase alfa.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας εφάπαξ δόσης και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που διεξήχθησαν σε ζώα άγριου τύπου (ποντίκια, αρουραίους, κουνέλια, σκύλους και

πιθήκους) σε δοσολογικά επίπεδα 10 φορές υψηλότερα από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της μεταλλαξιγένου και της καρκινογόνου δυνατότητας του olipudase alfa.

Σε ποντίκια με εξουδετερωμένο γονίδιο της όξινης σφιγγομυελινάσης (ASMKO) (μοντέλο νόσου για ASMD), παρατηρήθηκε θνησιμότητα μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσεων olipudase alfa  $\geq 3,3$  φορές υψηλότερων από τη MRHD με ενδοφλέβια ένεση bolus. Ωστόσο, μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων δείχνουν ότι η χορήγηση olipudase alfa με σχήμα κλιμάκωσης της δόσης δεν οδήγησε σε θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη φαρμακευτική ουσία και μείωσε τη βαρύτητα άλλων ευρημάτων τοξικότητας έως την υψηλότερη δόση που εξετάστηκε, η οποία ήταν 10 φορές υψηλότερη από την MRHD.

Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση εξεγκεφαλίας όταν κυοφορούντα ποντίκια έλαβαν olipudase alfa ημερησίως σε επίπεδα έκθεσης συγκρίσιμα με την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση συντήρησης και συχνότητα. Η επίπτωση ήταν ελαφρώς υψηλότερη από τα ιστορικά δεδομένα ελέγχου. Η σημασία αυτής της παρατήρησης για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Η ημερήσια ενδοφλέβια χορήγηση olipudase alfa σε κυοφορούντα κουνέλια δεν οδήγησε σε εμβρυϊκές δυσπλασίες ή παραλλαγές σε εκθέσεις μεγαλύτερες της ανθρώπινης έκθεσης στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση συντήρησης και συχνότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

L-μεθειονίνη  
Νάτριο φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό  
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό  
Σακχαρόζη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Μη ανοιγμένα φιαλίδια

48 μήνες.

#### Ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν

Μετά την ανασύσταση με αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα, έχει καταδειχθεί χημική, φυσική και μικροβιολογική σταθερότητα κατά τη χρήση για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία 2-8°C ή 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C).

Από μικροβιολογικής άποψης, το ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί για αραίωση αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση πριν την αραίωση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C - 8°C ή τις 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C).

#### Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

Μετά την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), έχει καταδειχθεί χημική, φυσική και μικροβιολογική σταθερότητα κατά τη χρήση μεταξύ 0,1 mg/ml και 3,5 mg/ml για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2-8°C και για έως 12 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) κατά τη φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C).

Από μικροβιολογικής άποψης, το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραιώση, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C ακολουθούμενος από 12 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C).

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

20 mg κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με σιλικονούχο πάσμα λυοφιλοποίησης από χλωροβουτυλικό ελαστομερές και κυάθιο αλουμινίου με πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1, 5, 10 ή 25 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τα φιαλίδια προορίζονται για μία χρήση μόνο.

Οι εγχύσεις θα πρέπει να χορηγούνται με σταδιακό τρόπο, κατά προτίμηση με χρήση αντλίας έγχυσης.

#### Παρασκευή του διαλύματος προς χορήγηση

Η κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να ανασυστήνεται με αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα, να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και στη συνέχεια να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση.

Τα βήματα της ανασύστασης και της αραιώσης πρέπει να ολοκληρώνονται υπό άσηπτες συνθήκες. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται συσκευές διήθησης οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της παρασκευής του διαλύματος προς έγχυση. Αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού κατά τη διάρκεια των βημάτων ανασύστασης και αραιώσης.

- 1) Καθορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που πρέπει να ανασυσταθούν με βάση το σωματικό βάρος του συγκεκριμένου ασθενούς και τη συνταγογραφημένη δόση.  
 $\text{Σωματικό βάρος ασθενούς (kg)} \times \text{δόση (mg/kg)} = \text{δόση ασθενούς (σε mg)}$ . Δόση ασθενούς (σε mg) δια 20 mg/φιαλίδιο = αριθμός φιαλιδίων προς ανασύσταση. Εάν ο αριθμός των φιαλιδίων περιλαμβάνει δεκαδικά ψηφία, στρογγυλοποιήστε τον στον αμέσως μεγαλύτερο ακέραιο αριθμό.
- 2) Αφαιρέστε τον απαιτούμενο αριθμό φιαλιδίων από το ψυγείο και αφήστε τα για περίπου 20 έως 30 λεπτά για να φτάσουν σε θερμοκρασία δωματίου.
- 3) Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου γίνεται ενίοντας 5,1 ml αποστειρωμένου ύδωρ για ενέσιμα στο φιαλίδιο, χρησιμοποιώντας τεχνική βραδείας στάγδην προσθήκης στο εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου.
- 4) Γείρετε και κυλήστε απαλά κάθε φιαλίδιο. Κάθε φιαλίδιο δίνει διαυγές, άχρωμο διάλυμα 4 mg/ml.
- 5) Επιθεωρήστε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα στα φιαλίδια για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού. Το διάλυμα Xenprozyme θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Οποιοδήποτε φιαλίδιο παρουσιάζει αδιαφανή σωματίδια ή αποχρωματισμό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.
- 6) Αναρροφήστε τον όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος, που αντιστοιχεί στη συνταγογραφούμενη δόση, από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων και αραιώστε με ενέσιμο

διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), σε μία σύριγγα ή σε ασκό έγχυσης ανάλογα με τον όγκο της έγχυσης (βλ. Πίνακα 12 για τον συνιστώμενο συνολικό όγκο έγχυσης με βάση την ηλικία και/ή το σωματικό βάρος των ασθενών).

**Πίνακας 12: Συνιστώμενοι όγκοι έγχυσης**

	Σωματικό βάρος ≥3 kg έως <10 kg	Σωματικό βάρος ≥10 kg έως <20 kg	Σωματικό βάρος ≥20 kg (παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας <18 ετών)	Ενήλικες ασθενείς (≥ 18 ετών)
Δόση (mg/kg)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)
0,03	Ο μεταβλητός όγκος θα ποικίλλει ανάλογα με το σωματικό βάρος	Ο μεταβλητός όγκος θα ποικίλλει ανάλογα με το σωματικό βάρος	5	Δ/Ε
0,1	Ο μεταβλητός όγκος θα ποικίλλει ανάλογα με το σωματικό βάρος	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

- Για μεταβλητούς τελικούς όγκους έγχυσης με βάση το σωματικό βάρος σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. Πίνακα 12):
  - Παρασκευάστε ένα διάλυμα έγχυσης 0,1 mg/ml προσθέτοντας 0,25 ml (1 mg) του ανασυσταθέντος διαλύματος που παρασκευάστηκε στο βήμα 3) και 9,75 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε μία άδεια σύριγγα 10 ml.
  - Υπολογίστε τον όγκο (ml) που απαιτείται για να προκύψει η δόση του ασθενούς (mg).  
Παράδειγμα:  $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Οδηγίες αραίωσης για  $5 \text{ ml} \leq$  συνολικός όγκος  $\leq 20 \text{ ml}$  με χρήση σύριγγας:
  - Ενέστε αργά τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος στο εσωτερικό τοίχωμα της άδειας σύριγγας.
  - Προσθέστε αργά την ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που απαιτείται για να προκύψει ο απαιτούμενος συνολικός όγκος έγχυσης (αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού μέσα στη σύριγγα).
- Οδηγίες αραίωσης για συνολικό όγκο  $\geq 50 \text{ ml}$  με χρήση ασκού έγχυσης:
  - Άδειος ασκός έγχυσης:
    - Ενέστε αργά τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος από το βήμα 3) σε αποστειρωμένο ασκό έγχυσης κατάλληλου μεγέθους.
    - Προσθέστε αργά την ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που απαιτείται για να προκύψει ο απαιτούμενος συνολικός όγκος έγχυσης (αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού μέσα στον ασκό).
  - Προγεμισμένος ασκός έγχυσης:
    - Αφαιρέστε από τον ασκό έγχυσης που είναι προγεμισμένος με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) τον όγκο φυσιολογικού ορού που απαιτείται για να προκύψει ο τελικός όγκος που ορίζεται στον Πίνακα 12.
    - Προσθέστε αργά τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος από το βήμα 3) στον ασκό έγχυσης (αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού μέσα στον ασκό).

- 7) Αναστρέψτε απαλά τη σύριγγα ή τον ασκό έγχυσης για να αναμείξετε το διάλυμα. Μην ανακινείτε. Επειδή πρόκειται για πρωτεϊνικό διάλυμα, περιστασιακά μετά την αραιώση ενδέχεται να εμφανιστεί ελαφρά κροκίδωση (περιγράφεται ως λεπτές διαφανείς ίνες).
- 8) Κατά τη χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να διηθείται μέσω ενός εν σειρά φίλτρου χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης 0,2 μm.
- 9) Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, η γραμμή έγχυσης θα πρέπει να ξεπλυθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χρησιμοποιώντας ρυθμό έγχυσης ίδιον με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για το τελευταίο μέρος της έγχυσης.

#### Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Patheon Biologics  
4766 LaGuardia Drive  
Saint Louis  
Missouri  
63134  
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Ιρλανδία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Xenprozyme σε κάθε Κράτος-Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρμόδια Αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στην ελαχιστοποίηση συγκεκριμένων ανησυχιών για την ασφάλεια.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος-μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Xenprozyme, όλοι οι επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διαθέσουν και να χρησιμοποιήσουν το Xenprozyme έχουν πρόσβαση/θα λάβουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό μήνυμα, το οποίο θα διανεμηθεί μέσω των επαγγελματικών φορέων:

- Εκπαιδευτικά υλικά ΕΥ
- Εκπαιδευτικά υλικά ασθενούς/φροντιστή

1. Εκπαιδευτικά υλικά ΕΥ:

1.1. Οδηγός ΕΥ για ΕΥ σε κατ' οίκον περιβάλλον έγχυσης συμπεριλαμβανομένων των νοσηλευτών:

Ο οδηγός ΕΥ περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Στην πρώτη σελίδα, στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφοντος/θεράποντος ιατρού/κέντρου με τον οποίον/το οποίο μπορεί να πραγματοποιηθεί επικοινωνία οποιαδήποτε στιγμή,
  - Υπενθύμιση για ανάγνωση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) πριν από την έναρξη της θεραπείας.
  - Για να διασφαλιστεί η επίγνωση σχετικά με τον κίνδυνο ανοσογονικότητας, την παρακολούθηση και την αντιμετώπισή της, ο οδηγός περιλαμβάνει τα ακόλουθα:
    - Απαιτήσεις σύμφωνα με τις οποίες οι ΕΥ/νοσηλευτές της κατ' οίκον έγχυσης πρέπει να είναι εκπαιδευμένοι στα μέτρα έκτακτης ανάγκης και να έχουν έτοιμο εξοπλισμό ανάνηψης πριν από την έναρξη της φροντίδας.
    - Πληροφορίες για τα σημεία και τα συμπτώματα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (IAR), της σοβαρής υπερευαισθησίας ή της αναφυλαξίας και συνιστώμενες ενέργειες για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου (ADR) σε περίπτωση που εμφανιστούν.
    - Υπενθύμιση για χορήγηση μόνο δόσης συντήρησης (mg/kg) όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον θεράποντα/συνταγογράφοτα ιατρό.
  - Οδηγίες για επικοινωνία με τον συνταγογράφοτα/θεράποντα ιατρό εάν ο ασθενής εμφανίσει σημεία/ συμπτώματα IAR, υπερευαισθησία ή αναφυλαξία, ή σε περίπτωση παράλειψης ή καθυστέρησης μίας ή περισσότερων εγχύσεων.
  - Ιατρική αξιολόγηση του ασθενούς πριν από τη χορήγηση της έγχυσης κατ' οίκον.
  - Απαιτήσεις και οργάνωση της κατ' οίκον έγχυσης, συμπεριλαμβανομένων του εξοπλισμού, της προκαταρκτικής αγωγής και της χρήσης επείγουσας θεραπείας.
  - Λεπτομέρειες και οδηγίες για την παρασκευή, την ανασύσταση, την αραιώση και τη χορήγηση του προϊόντος για την πρόληψη του κινδύνου σφάλματος στην φαρμακευτική αγωγή.
  - Υπόδειγμα υπολογισμού για την παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση με βάση τη συνταγογραφηθείσα δόση συντήρησης και το σωματικό βάρος του ασθενούς με οδηγίες για την καταγραφή του υπολογισμού και της ημερομηνίας έγχυσης.
  - Το υπόδειγμα υπολογισμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βάση για την καταγραφή των λεπτομερειών σχετικά με την έγχυση στον ιατρικό φάκελο του ασθενούς.
- Υπενθύμιση για έλεγχο εάν απαιτούνται πρόσθετες προμήθειες.

2. Εκπαιδευτικό υλικό για ασθενείς:

## 2.1 Κάρτα Ασθενούς για ασθενείς/φροντιστές

Η κάρτα ασθενούς περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Οδηγίες προς τους ασθενείς/φροντιστές να αναζητήσουν επείγουσα ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εμφάνισης ή επιδείνωσης οποιωνδήποτε από τα σημεία και τα συμπτώματα ΙΑΡ, σοβαρής υπερευαισθησίας ή αναφυλαξίας που αναφέρονται στην κάρτα κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση και να αναφέρουν το συμβάν στον συνταγογράφο/θεράποντα ιατρό.
- Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου/θεράποντος ιατρού/κέντρου με τον οποίον/το οποίο μπορεί να πραγματοποιηθεί επικοινωνία οποιαδήποτε στιγμή.
- Υπενθύμιση προς τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (WOCBP) να συζητήσουν σχετικά με την ανάγκη για μέτρα αντισύλληψης με τον συνταγογράφο/θεράποντα ιατρό.
- Υπενθύμιση προς τις WOCBP να επικοινωνήσουν με τον συνταγογράφο/θεράποντα ιατρό εάν υποψιάζονται ότι μπορεί να είναι έγκυος ή προγραμματίζουν εγκυμοσύνη

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

### ΚΟΥΤΙ

#### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xenprozyme 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
olipudase alfa

#### 2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg olipudase alfa.

#### 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης:

L-μεθειονίνη

Νάτριο φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό

Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό

Σακχαρόζη

Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

#### 4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο

5 φιαλίδια

10 φιαλίδια

25 φιαλίδια

#### 5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση.

Για περισσότερες πληροφορίες, σαρώστε τον κωδικό QR ή επισκεφτείτε τη διεύθυνση

[www.xenprozyme.info.sanofi](http://www.xenprozyme.info.sanofi)

#### 6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

#### 7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Χρησιμοποιήστε αμέσως μετά την αραίωση

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Xenozyme 20 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα  
olipudase alfa  
IV χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

20 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Genzyme Europe B.V.-NL

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Χενπροζυμ 20 mg κόνιες για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση olipudase alfa

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Χενπροζυμ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Χενπροζυμ
3. Πώς χορηγείται το Χενπροζυμ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Χενπροζυμ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Χενπροζυμ και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Χενπροζυμ

Το Χενπροζυμ περιέχει ένα ένζυμο που ονομάζεται olipudase alfa.

##### Ποια είναι η χρήση του Χενπροζυμ

Το Χενπροζυμ χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μίας κληρονομικής διαταραχής που ονομάζεται ανεπάρκεια της όξινης σφιγγομυελινάσης (ASMD). Χρησιμοποιείται σε παιδιά και ενήλικες με ASMD τύπου A/B ή B για την αντιμετώπιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ASMD που δεν σχετίζονται με τον εγκέφαλο.

##### Πώς δρα το Χενπροζυμ

Στους ασθενείς με ASMD λείπει μια λειτουργικά κατάλληλη μορφή του ενζύμου όξινη σφιγγομυελινάση. Αυτό οδηγεί στη συσσώρευση μίας ουσίας που ονομάζεται σφιγγομυελίνη, η οποία προκαλεί βλάβη σε όργανα, όπως ο σπλήνας, το συκώτι, η καρδιά, οι πνεύμονες και το αίμα. Το olipudase alfa δρα με τον ίδιο τρόπο με το φυσικό ένζυμο και, συνεπώς δρα ως υποκατάστατο, μειώνοντας τη συσσώρευση της σφιγγομυελίνης στα όργανα και αντιμετωπίζοντας τα σημεία και τα συμπτώματα.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Χενπροζυμ

##### Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Χενπροζυμ

- Εάν έχετε εμφανίσει απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές (αναφυλακτικές) αντιδράσεις στο olipudase alfa (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις», παρακάτω) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μπορεί να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες που ονομάζονται σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IAR), οι οποίες μπορεί να προκληθούν από την έγχυση (ενστάλαξη) του φαρμάκου.

Μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Xenprozyme ή εντός 24 ωρών μετά την έγχυση.

Μπορεί να περιλαμβάνουν αλλεργικές αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4) και συμπτώματα, όπως πονοκέφαλο, εξογκωμένο εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση), πυρετό, ναυτία, εμετό και φαγούρα στο δέρμα.

Εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε IAR, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

Εάν εμφανίσετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση κατά τη διάρκεια της έγχυσης, ο γιατρός σας θα σταματήσει την έγχυση και θα παράσχει κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία. Ο γιατρός σας θα κρίνει τους κινδύνους και τα οφέλη από τη χορήγηση περαιτέρω δόσεων Xenprozyme.

Εάν εμφανίσετε ήπια ή μέτρια IAR, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας μπορεί να διακόψει προσωρινά την έγχυση, να μειώσει τον ρυθμό της έγχυσης και/ή να μειώσει τη δόση.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας χορηγήσει (ή να σας έχει χορηγήσει) άλλα φάρμακα για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση των αλλεργικών αντιδράσεων.

Ο γιατρός σας θα ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος για να ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί το συκώτι σας (μετρώντας τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων σας) πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σε τακτά διαστήματα καθώς προσαρμόζονται οι δόσεις (βλ. παράγραφο 3).

### **Άλλα φάρμακα και Xenprozyme**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χρήση του Xenprozyme σε έγκυες γυναίκες. Το Xenprozyme μπορεί να είναι επιβλαβές σε αγέννητα παιδιά όταν λαμβάνεται από γυναίκα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Xenprozyme θα πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν κρίνεται απολύτως αναγκαίο. Οι γυναίκες που μπορεί να κυοφορήσουν θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της χρήσης του Xenprozyme.

Δεν είναι γνωστό εάν το Xenprozyme περνά στο μητρικό γάλα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Ο γιατρός σας στη συνέχεια θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα σταματήσετε τον θηλασμό ή εάν θα σταματήσετε να παίρνετε το Xenprozyme, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το μωρό και το όφελος του Xenprozyme για τη μητέρα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Xenprozyme μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων επειδή μπορεί να εμφανίσετε χαμηλή αρτηριακή πίεση (που μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε τάση λιποθυμίας).

### **Το Xenprozyme περιέχει νάτριο**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 3,02 mg νατρίου (το κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,15% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας διατροφικής πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα ή έναν έφηβο και  $\leq 0,38\%$  της μέγιστης αποδεκτής ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών.

## **3. Πώς χορηγείται το Xenprozyme**

Το Xenprozyme θα σας χορηγείται με ενστάλαξη (έγχυση) υπό την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη θεραπεία της ASMD ή άλλων μεταβολικών νοσημάτων.

Η δόση που λαμβάνετε βασίζεται στο σωματικό βάρος σας και θα σας χορηγείται κάθε δύο εβδομάδες. Η θεραπεία ξεκινάει με χαμηλή δόση του φαρμάκου, η οποία σταδιακά αυξάνεται. Η διάρκεια της έγχυσης είναι συνήθως 3 έως 4 ώρες, αλλά μπορεί να είναι μικρότερη ή μεγαλύτερη με βάση την κρίση του γιατρού σας, και μπορεί να είναι μικρότερη στη διάρκεια της περιόδου κατά την οποία αυξάνεται η δόση σας.

#### Ενήλικες ασθενείς

Η συνήθης αρχική δόση του Xenprozyme είναι 0,1 mg για κάθε kg σωματικού βάρους. Αυτή αυξάνεται με προγραμματισμένο τρόπο με κάθε επόμενη δόση, έως την επίτευξη της συνιστώμενης δόσης των 3 mg για κάθε kg σωματικού βάρους κάθε 2 εβδομάδες. Συνήθως χρειάζονται έως και 14 εβδομάδες για την επίτευξη της συνιστώμενης δόσης, αλλά μπορεί να χρειαστεί περισσότερος χρόνος με βάση την κρίση του γιατρού σας.

#### Παιδιά

Η συνήθης αρχική δόση του Xenprozyme είναι 0,03 mg για κάθε kg σωματικού βάρους. Οι επόμενες δόσεις θα πρέπει να αυξάνονται με προγραμματισμένο τρόπο έως τη συνιστώμενη δόση των 3 mg για κάθε kg σωματικού βάρους κάθε 2 εβδομάδες. Συνήθως χρειάζονται έως και 16 εβδομάδες για την επίτευξη της συνιστώμενης δόσης, αλλά μπορεί να χρειαστεί περισσότερος χρόνος με βάση την κρίση του γιατρού σας.

#### Έγχυση στο σπίτι

Ο γιατρός σας μπορεί να εξετάσει το ενδεχόμενο χορήγησης του Xenprozyme με έγχυση στο σπίτι εάν λαμβάνετε σταθερή δόση και ανέχεστε καλά τις εγχύσεις σας. Αυτή η απόφαση για μετάβαση σε έγχυση στο σπίτι θα πρέπει να λαμβάνεται κατόπιν αξιολόγησης και σύστασης από τον γιατρό σας. Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια μίας έγχυσης Xenprozyme, το άτομο που σας χορηγεί την έγχυση στο σπίτι ενδέχεται να σταματήσει την έγχυση και να σας ξεκινήσει κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία.

#### Οδηγίες για σωστή χρήση

Το Xenprozyme χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση (ενστάλαξη μέσα σε μία φλέβα). Διατίθεται ως σκόνη η οποία θα αναμιχθεί με αποστειρωμένο νερό πριν από τη χορήγηση.

#### **Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Xenprozyme από την κανονική**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν υποψιάζεστε κάποια αλλαγή από τις συνήθεις εγχύσεις. Επειδή το Xenprozyme θα χορηγείται από επαγγελματία υγείας, η υπερδοσολογία δεν είναι πιθανή.

#### **Εάν παραλείψετε μία έγχυση Xenprozyme**

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε την έγχυση κάθε 2 εβδομάδες. Μία έγχυση θεωρείται ότι έχει παραλειφθεί εάν δεν χορηγηθεί εντός 3 ημερών από την προγραμματισμένη έγχυση. Ανάλογα με τον αριθμό των δόσεων που παραλείφθηκαν, ο γιατρός σας μπορεί να ξαναρχίσει τη θεραπεία με χαμηλότερη δόση.

Εάν παραλείψατε μία έγχυση ή δεν μπορείτε να παρευρεθείτε σε ένα προγραμματισμένο ραντεβού, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (IAR) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της χορήγησης αυτού του φαρμάκου ή εντός 24 ωρών μετά την έγχυση.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν ξαφνικές σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, εξογκωμένο εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση), εξάνθημα, αυξημένα ηπατικά ένζυμα και ακανόνιστο καρδιακό παλμό.

Πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε IAR ή αλλεργική αντίδραση. Εάν εμφανίσετε αντίδραση στην έγχυση μπορεί να σας χορηγηθούν πρόσθετα φάρμακα για την αντιμετώπιση ή την πρόληψη μελλοντικών αντιδράσεων. Εάν η αντίδραση στην έγχυση είναι σοβαρή, ο γιατρός σας ενδέχεται να σταματήσει την έγχυση του Xeprozyme και να ξεκινήσει τη χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής θεραπείας.

**Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):**

- Πονοκέφαλος
- Πυρετός – αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος
- Εξογκωμένο εξάνθημα με φαγούρα (κνίδωση)
- Ναυτία
- Εμετός
- Πόνος στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά)
- Πόνος στους μύες
- Φαγούρα στο δέρμα
- Αυξημένες εξετάσεις αίματος για φλεγμονή

**Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):**

- Εξάνθημα (διάφοροι τύποι εξανθήματος, μερικές φορές με φαγούρα)
- Πόνος στο πάνω μέρος της κοιλιάς
- Κόπωση
- Μη φυσιολογική εξέταση αίματος για την ηπατική λειτουργία
- Διάρροια
- Κοκκίνισμα του δέρματος
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Πόνος στη μέση
- Ρίγη
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Κοιλιακή δυσφορία
- Οστικός πόνος
- Πόνος
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση
- Δυνατός καρδιακός παλμός που μπορεί να είναι γρήγορος ή ακανόνιστος
- Ταχυπαλμία
- Πόνος στο σκώτι
- Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις
- Αίσθημα έντονης θερμότητας
- Ερεθισμός του λαιμού και του λάρυγγα
- Συσφιγκτικό αίσθημα και πρήξιμο λαιμού
- Συριγμός
- Δερματικές βλάβες (όπως συμπαγείς ανυψωμένες ή κόκκινες επίπεδες βλάβες)
- Γρήγορο πρήξιμο κάτω από το δέρμα σε περιοχές όπως το πρόσωπο, ο λαιμός, τα χέρια και τα πόδια, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή εάν το πρήξιμο στον λαιμό φράξει τον αεραγωγό
- Πόνος στο στομάχι
- Φαγούρα ή ερυθρότητα στα μάτια
- Δυσφορία στα μάτια
- Αδυναμία
- Μη φυσιολογική εξέταση αίματος για φλεγμονή
- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με το σημείο του καθετήρα, όπως πόνος, φαγούρα ή πρήξιμο

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Xenprozyme**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Xenprozyme μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

Μετά την αραιώση, συνιστάται άμεση χρήση.

Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C ή για έως 12 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 25°C).

Μετά την αραιώση, το διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία 2-8°C και στη συνέχεια για 12 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης) σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Xenprozyme**

- Η δραστική ουσία είναι το olipudase alfa. Ένα φιαλίδιο περιέχει 20 mg olipudase alfa.
  - Τα άλλα συστατικά είναι:
    - L-μεθειονίνη
    - Νάτριο φωσφορικό μονόξινο επταϋδρικό
    - Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό
    - Σακχαρόζη
- βλ. παράγραφο 2 Το Xenprozyme περιέχει νάτριο

### **Εμφάνιση του Xenprozyme και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Xenprozyme είναι σκόνη για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε φιαλίδιο (20 mg/φιαλίδιο).

Η σκόνη είναι λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη σκόνη.

Μετά την ανάμειξη με αποστειρωμένο νερό, είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα. Το διάλυμα πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω πριν από την έγχυση.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:



**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

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.

**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

**Sverige**  
Sanofi AB

Τηλ: +357 22 741741

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

## Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων και στον δικτυακό τόπο: [www.xenpozyme.info.sanofi](http://www.xenpozyme.info.sanofi), ή σαρώνοντας τον κωδικό QR παρακάτω (περιλαμβάνεται επίσης στο εξωτερικό κουτί) με έξυπνο τηλέφωνο.

<Θέση για τον κωδικό QR>

<----->

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

### Παρασκευή του διαλύματος προς χορήγηση

Η κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να ανασυσταθεί με αποστειρωμένο ύδωρ για ενέσιμα, να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και στη συνέχεια να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση.

Τα βήματα της ανασύστασης και της αραιώσης πρέπει να ολοκληρώνονται υπό άσηπτες συνθήκες. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται συσκευές διήθησης οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της παρασκευής του διαλύματος προς έγχυση. Αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού κατά τη διάρκεια των βημάτων ανασύστασης και αραιώσης.

- 1) Καθορίστε τον αριθμό των φιαλιδίων που πρέπει να ανασυσταθούν με βάση το σωματικό βάρος του συγκεκριμένου ασθενούς και τη συνταγογραφημένη δόση.  
 $\text{Σωματικό βάρος ασθενούς (kg)} \times \text{δόση (mg/kg)} = \text{δόση ασθενούς (σε mg)}$ . Δόση ασθενούς (σε mg) δια 20 mg/φιαλίδιο = αριθμός φιαλιδίων προς ανασύσταση. Εάν ο αριθμός των φιαλιδίων περιλαμβάνει δεκαδικά ψηφία, στρογγυλοποιήστε τον στον αμέσως μεγαλύτερο ακέραιο αριθμό.
- 2) Αφαιρέστε τον απαιτούμενο αριθμό φιαλιδίων από το ψυγείο και αφήστε τα για περίπου 20 έως 30 λεπτά για να φτάσουν σε θερμοκρασία δωματίου.
- 3) Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου γίνεται ενίοντας 5,1 ml αποστειρωμένου ύδωρ για ενέσιμα στο φιαλίδιο, χρησιμοποιώντας τεχνική βραδείας στάγδην προσθήκης στο εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου.
- 4) Γείρετε και κυλήστε απαλά κάθε φιαλίδιο. Κάθε φιαλίδιο δίνει διαυγές, άχρωμο διάλυμα 4 mg/ml.
- 5) Επιθεωρήστε οπτικά το ανασυσταθέν διάλυμα στα φιαλίδια για την παρουσία σωματιδίων και αποχρωματισμού. Το διάλυμα Xenpozyme θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Οποιοδήποτε φιαλίδιο παρουσιάζει αδιαφανή σωματίδια ή αποχρωματισμό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.
- 6) Αναρροφήστε τον όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος, που αντιστοιχεί στη συνταγογραφούμενη δόση, από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων και αραιώστε με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), σε μία σύριγγα ή σε ασκό έγχυσης ανάλογα με τον όγκο της έγχυσης (βλ. Πίνακα 1 για τον συνιστώμενο συνολικό όγκο έγχυσης με βάση την ηλικία και/ή το σωματικό βάρος των ασθενών).

Πίνακας 1: Συνιστώμενοι όγκοι έγχυσης

	Σωματικό βάρος ≥ 3 kg έως < 10 kg	Σωματικό βάρος ≥ 10 kg έως < 20 kg	Σωματικό βάρος ≥20 kg (παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας < 18 ετών)	Ενήλικες ασθενείς (≥ 18 ετών)
Δόση (mg/kg)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)	Συνολικός όγκος έγχυσης (ml)
0,03	Ο μεταβλητός όγκος θα ποικίλλει ανάλογα με το σωματικό βάρος	Ο μεταβλητός όγκος θα ποικίλλει ανάλογα με το σωματικό βάρος	5	Δ/Ε
0,1	Ο μεταβλητός όγκος θα ποικίλλει ανάλογα με το σωματικό βάρος	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

- Για μεταβλητούς τελικούς όγκους έγχυσης με βάση το σωματικό βάρος σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. Πίνακα 1):
    - Παρασκευάστε ένα διάλυμα έγχυσης 0,1 mg/ml προσθέτοντας 0,25 ml (1 mg) του ανασυσταθέντος διαλύματος που παρασκευάστηκε στο βήμα 3) και 9,75 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) σε μία άδεια σύριγγα 10 ml.
    - Υπολογίστε τον όγκο (ml) που απαιτείται για να προκύψει η δόση του ασθενούς (mg).  
Παράδειγμα:  $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
  - Οδηγίες αραιώσης για  $5 \text{ ml} \leq$  συνολικός όγκος  $\leq 20 \text{ ml}$  με χρήση σύριγγας:
    - Ενέστε αργά τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος στο εσωτερικό τοίχωμα της άδειας σύριγγας.
    - Προσθέστε αργά την ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που απαιτείται για να προκύψει ο απαιτούμενος συνολικός όγκος έγχυσης (αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού μέσα στη σύριγγα).
  - Οδηγίες αραιώσης για συνολικό όγκο  $\geq 50 \text{ ml}$  με χρήση ασκού έγχυσης:
    - Άδειος ασκός έγχυσης:
      - Ενέστε αργά τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος από το βήμα 3) σε αποστειρωμένο ασκό έγχυσης κατάλληλου μεγέθους.
      - Προσθέστε αργά την ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) που απαιτείται για να προκύψει ο απαιτούμενος συνολικός όγκος έγχυσης (αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού μέσα στον ασκό).
    - Προγεμισμένος ασκός έγχυσης:
      - Αφαιρέστε από τον ασκό έγχυσης που είναι προγεμισμένος με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) τον όγκο φυσιολογικού ορού που απαιτείται για να προκύψει ο τελικός όγκος που ορίζεται στον Πίνακα 1.
      - Προσθέστε αργά τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος από το βήμα 3) στον ασκό έγχυσης (αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού μέσα στον ασκό).
- 7) Αναστρέψτε απαλά τη σύριγγα ή τον ασκό έγχυσης για να αναμειχτεί το διάλυμα. Μην ανακινείτε. Επειδή πρόκειται για πρωτεϊνικό διάλυμα, περιστασιακά μετά την αραιώση ενδέχεται να εμφανιστεί ελαφρά κροκιδωση (περιγράφεται ως λεπτές διαφανείς ίνες).
- 8) Κατά τη χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να διηθείται μέσω ενός εν σειρά φίλτρου χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης 0,2 μm.

- 9) Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, η γραμμή έγχυσης θα πρέπει να ξεπλυθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χρησιμοποιώντας ρυθμό έγχυσης ίδιον με αυτόν που χρησιμοποιήθηκε για το τελευταίο μέρος της έγχυσης.