

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xenpozyme 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Xenpozyme 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Xenpozyme 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi injektioampulli sisältää 4 mg olipudaasi alfa*.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 0,60 mg natriumia.

Xenpozyme 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Yksi injektioampulli sisältää 20 mg olipudaasi alfa*.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 3,02 mg natriumia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektioampulli sisältää 4 mg olipudaasi alfaa per millilitra. Jokaisen injektioampullin sisältö on laimennettava edelleen ennen käyttöä (ks. kohta 6.6).

*Olipudaasi alfa on rekombinantti ihmisen hapan sfingomyelinaasi, ja se tuotetaan kiinanhamsterin munasolulinjassa (CHO-solulinjassa) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten). Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xenpozyme-valmistetta käytetään entsyymikorvaushoitoon happaman sfingomyelinaasin puutoksen (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) muualla kuin keskushermostossa todettavien ilmentymien hoidossa pediatriisille potilaille ja aikuispotilaille, joiden tauti on tyyppiä A/B tai tyyppiä B.

4.2 Annostus ja antotapa

Xenpozyme-hoito on toteutettava happaman sfingomyelinaasin puutoksen tai muiden perinnöllisten aineenvaihduntahäiriöiden hoitoon perehtyneen terveystieteiden ammattilaisen valvonnassa. Xenpozyme-infusion antaa terveystieteiden ammattilainen, jolla on käytettävissä asianmukaiset

lääketieteelliset tukitoimet mahdollisten vaikeiden reaktioiden, kuten vakavien systeemisten yliherkkyysoireiden, hoitoon.

Annostus

Elimistöön kertyneen sfigomyeliinin nopea metaboloituminen olipudaasi alfan vaikutuksesta johtaa proinflammatoristen hajoamistuotteiden muodostumiseen, mikä voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita ja/tai ohimenevää maksaentsyymiarvojen suurenemista. Useimpia näistä haittatapahtumista voidaan minimoida käyttämällä annoksen suurentamisen ohjelmaa (ks. kohta 5.3).

Xenpozyme-annos perustuu potilaan todelliseen painoon, jos hänen painoindeksinsä on ≤ 30 , ja optimaaliseen painoon, jos painoindeksi on > 30 (ks. kohta, jossa kerrotaan potilaista, joiden painoindeksi on > 30).

Aikuiset

Annoksen suurentamisen vaihe

Xenpozyme-valmisteeseen suositeltu aloitusannos on 0,1 mg/kg* aikuisille (ks. myös lisäohjeet kohdassa, jossa kerrotaan antamatta jääneistä annoksista), ja tämän jälkeen annosta suurennetaan taulukon 1 mukaista annoksen suurentamisen ohjelmaa noudattaen:

Taulukko 1: Annoksen suurentamisen ohjelma aikuisilla

Aikuiset potilaat (≥ 18 -vuotiaat)	
Annos 1 (päivä 1 / viikko 0)	0,1 mg/kg*
Annos 2 (viikko 2)	0,3 mg/kg*
Annos 3 (viikko 4)	0,3 mg/kg*
Annos 4 (viikko 6)	0,6 mg/kg*
Annos 5 (viikko 8)	0,6 mg/kg*
Annos 6 (viikko 10)	1 mg/kg*
Annos 7 (viikko 12)	2 mg/kg*
Annos 8 (viikko 14)	3 mg/kg* (suositeltu ylläpitoannos)

*Jos potilaan painoindeksi on ≤ 30 , käytetään todellista painoa. Jos potilaan painoindeksi on > 30 , käytetään optimaalista painoa, kuten jäljempänä on kuvattu.

Ylläpitovaihe

Xenpozyme-valmisteeseen suositeltu ylläpitoannos on 3 mg/kg* 2 viikon välein.

*Jos potilaan painoindeksi on ≤ 30 , käytetään todellista painoa. Jos potilaan painoindeksi on > 30 , käytetään optimaalista painoa, kuten jäljempänä on kuvattu.

Pediatriiset potilaat

Annoksen suurentamisen vaihe

Xenpozyme-valmisteeseen suositeltu aloitusannos pediatriisille potilaille on 0,03 mg/kg*, ja tämän jälkeen annosta suurennetaan taulukossa 2 esitetyn annoksen suurentamisen ohjelman mukaisesti:

Taulukko 2: Annoksen suurentamisen ohjelma pediatriisilla potilailla

Pediatriiset potilaat (0 – < 18-vuotiaat)	
Annos 1 (päivä 1 / viikko 0)	0,03 mg/kg*
Annos 2 (viikko 2)	0,1 mg/kg*
Annos 3 (viikko 4)	0,3 mg/kg*
Annos 4 (viikko 6)	0,3 mg/kg*
Annos 5 (viikko 8)	0,6 mg/kg*
Annos 6 (viikko 10)	0,6 mg/kg*
Annos 7 (viikko 12)	1 mg/kg*

Annos 8 (viikko 14)	2 mg/kg*
Annos 9 (viikko 16)	3 mg/kg* (suositeltu ylläpitoannos)

*Jos potilaan painoindeksi on ≤ 30 , käytetään todellista painoa. Jos potilaan painoindeksi on > 30 , käytetään optimaalista painoa, kuten jäljempänä on kuvattu.

Ylläpitovaihe

Xenpozyme-valmisteen suositeltu ylläpitoannos on 3 mg/kg* 2 viikon välein.

*Jos potilaan painoindeksi on ≤ 30 , käytetään todellista painoa. Jos potilaan painoindeksi on > 30 , käytetään optimaalista painoa, kuten jäljempänä on kuvattu.

Potilaat, joiden painoindeksi on > 30

Jos aikuisen tai pediatriksen potilaan painoindeksi on > 30 , hänelle arvioidaan Xenpozyme-annoksen laskemiseen käytettävä paino seuraavalla menetelmällä (annoksen suurentamisen vaihetta ja ylläpitovaihetta varten).

Annoksen laskemiseen käytettävä paino (kg) = $30 \times (\text{todellinen pituus metreinä})^2$

Esimerkki:

Oletetaan, että potilaan ominaisuudet ovat seuraavat:

painoindeksi 38

paino 110 kg

pituus 1,7 m.

Annettavan annoksen laskennassa käytetään painoa $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Antamatta jääneet annokset

Annoksen katsotaan jääneen antamatta, jos sitä ei anneta 3 vuorokauden kuluessa suunnitellusta päivämäärästä. Jos Xenpozyme-annos jää antamatta, seuraava annos on annettava mahdollisimman pian, kuten jäljempänä on kuvattu. Myöhemmät annokset sovitaan annettavaksi 2 viikon välein viimeisimmän antopäivän jälkeen.

Annoksen suurentamisen vaiheen aikana

- Jos yksi infuusio jää antamatta: annetaan viimeisin siedetty annos ja sen jälkeen jatketaan annoksen suurentamista aikuisille tarkoitetun ohjelman (taulukko 1) tai pediatriksille potilaille tarkoitetun ohjelman (taulukko 2) mukaisesti.
 - Jos kaksi peräkkäistä infuusiota jää antamatta: annetaan annos, joka on yhden annostason verran pienempi kuin viimeisin siedetty annos (vähimmäisannos on 0,3 mg/kg), ja sen jälkeen jatketaan annoksen suurentamista taulukon 1 tai taulukon 2 mukaisesti.
 - Jos vähintään kolme peräkkäistä infuusiota jää antamatta: annoksen suurentaminen aloitetaan uudelleen annoksesta 0,3 mg/kg taulukon 1 tai taulukon 2 mukaisesti.
- Jos annos on jäänyt antamatta ja seuraavan suunnitellun infuusion yhteydessä annettava annos on 0,3 tai 0,6 mg/kg, tämä annos on annettava kahdesti taulukon 1 tai taulukon 2 mukaisesti.

Ylläpitovaiheen aikana

- Jos yksi ylläpitoinfuusio jää antamatta: annetaan ylläpitoannos ja muutetaan hoidon aikataulua asianmukaisesti.
- Jos kaksi peräkkäistä ylläpitoinfuusiota jää antamatta: annetaan annos, joka on yhden annostason verran pienempi kuin ylläpitoannos (eli 2 mg/kg). Myöhempien infuusioiden yhteydessä annetaan ylläpitoannos (3 mg/kg) 2 viikon välein.
- Jos vähintään kolme peräkkäistä ylläpitoinfuusiota jää antamatta: annoksen suurentaminen aloitetaan uudelleen annoksesta 0,3 mg/kg:n taulukon 1 tai taulukon 2 mukaisesti.

Transaminaasiarvojen seuranta

Transaminaasiarvot (alaniiniaminotransferaasi [ALAT] ja aspartaattiaminotransferaasi [ASAT]) on määritettävä ennen hoidon aloittamista, ja niitä on seurattava aina annoksen suurentamisen vaiheiden aikana (ks. kohta 4.4). Jos ennen infuusiota määritetyt transaminaasiarvot ovat lähtötasoa suuremmat ja > 2-kertaiset viitealueen ylärajaan (ULN) nähden, Xenpozyme-annosta voidaan muuttaa (voidaan antaa sama annos kuin aiemmin tai aiempaa annosta voidaan pienentää) tai hoito voidaan tilapäisesti keskeyttää sen mukaan, miten voimakkaasti transaminaasiarvot ovat suurentuneet. Jos potilaan annosta on muutettava tai hoito on keskeytettävä, hoidon uudelleen aloittamisen yhteydessä on noudatettava annoksen suurentamisen ohjelmaa, joka on kuvattu aikuisille potilaille taulukossa 1 ja pediatriksille potilaille taulukossa 2, sekä ohjeita, jotka koskevat antamatta jääneitä annoksia (ks. antamatta jääneitä annoksia koskeva kohta).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttamista ei suositella yli 65-vuotiaiden potilaiden kohdalla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Xenpozyme annetaan vain laskimoon. Infuusiot on annettava vaiheittain, mieluiten infuusiopumpulla.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteeseen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen liuos annetaan infuusiona laskimoon. Infuusionopeuksia suurennetaan vähitellen infuusion aikana, mutta vain, jos infuusioon liittyviä reaktioita ei ilmene (toimintaohjeet infuusioon liittyvien reaktioiden yhteydessä, ks. kohta 4.4). Infuusionopeus ja infuusion kesto (+/- 5 min) infuusion kussakin vaiheessa on esitetty yksityiskohtaisesti taulukossa 3 ja taulukossa 4:

Taulukko 3: Infuusionopeudet ja infuusion kesto aikuisilla potilailla

Annos (mg/kg)	Infuusionopeus				Infuusion kesto suunnilleen
	Infuusion kesto				
	vaihe 1	vaihe 2	vaihe 3	vaihe 4	
0,1	20 ml/h 20 min:n ajan	60 ml/h 15 min:n ajan	ei oleellinen	ei oleellinen	35 min
0,3–3	3,33 ml/h 20 min:n ajan	10 ml/h 20 min:n ajan	20 ml/h 20 min:n ajan	33,33 ml/h 160 min:n ajan	220 min

h: tunti; min: minuutti

Taulukko 4: Infuusionopeudet ja infuusion kesto pediatriisilla potilailla

Annos (mg/kg)	Infuusionopeus Infuusion kesto				Infuusion kesto suunnilleen
	vaihe 1	vaihe 2	vaihe 3	vaihe 4	
0,03	0,1 mg/kg/h koko infuusion ajan	ei oleellinen	ei oleellinen	ei oleellinen	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h 20 min:n ajan	0,3 mg/kg/h infuusion loppuun asti	ei oleellinen	ei oleellinen	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h 20 min:n ajan	0,3 mg/kg/h 20 min:n ajan	0,6 mg/kg/h infuusion loppuun asti	ei oleellinen	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h 20 min:n ajan	0,3 mg/kg/h 20 min:n ajan	0,6 mg/kg/h 20 min:n ajan	1 mg/kg/h infuusion loppuun asti	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: tunti; min: minuutti

Potilaan vointia on seurattava infuusion liittyvien reaktioiden oireiden ja merkkien, kuten päänsäryn, nokkosihottuman, kuumeen, pahoinvoinnin ja oksentelun, sekä muiden yliherkkyyden oireiden tai merkkien varalta infuusion aikana. Oireiden vaikeusasteen mukaan infuusiota voidaan hidastaa tai se voidaan keskeyttää tai lopettaa, ja asianmukainen hoito voidaan aloittaa tarvittaessa.

Jos potilaalla ilmenee vaikea yliherkkyydsreaktio ja/tai anafylaktinen reaktio, Xenpozyme-hoito on keskeytettävä heti (ks. kohta 4.4).

Infuusion lopussa (kun ruisku tai infuusiopussi on tyhjä) infuusiolinja huuhdellaan natriumkloridi-injektioliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %) käyttäen samaa infuusionopeutta kuin infuusion viimeisessä vaiheessa.

Koti-infuusiohoito ylläpitovaiheessa

Terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa toteutettavaa koti-infuusiohoitoa voidaan harkita, jos potilas saa ylläpitoannosta ja sietää infuusioita hyvin. Päätös potilaan siirtämisestä koti-infuusiohoitoon on tehtävä lääkkeen määränneen lääkärin arvion ja suosituksen mukaan. Asianmukaisten lääketieteellisten tukitoimien, hätätoimenpiteisiin koulutettu henkilöstö mukaan lukien, on oltava helposti saatavilla Xenpozyme-valmistetta annettaessa. Jos potilaalla ilmenee anafylaktinen reaktio tai muu akuutti reaktio, on välittömästi keskeytettävä Xenpozyme-infuusio, aloitettava asianmukainen hoito ja otettava yhteys lääkäriin. Jos potilaalla ilmenee vaikea yliherkkyydsreaktio, myöhemmät infuusioidot on aina annettava ympäristössä, jossa on elvytysvalmius. Annoksen ja infuusionopeuden on pysyttävä vakioina koti-infuusiohoidon aikana, eikä niitä saa muuttaa muutoin kuin lääkkeen määränneen lääkärin valvonnassa. Jos annos jää antamatta tai infuusio viivästyy, on otettava yhteys lääkkeen määränneeseen lääkäriin.

4.3 Vasta-aiheet

Hengenvaarallinen yliherkkyyds (anafylaktinen reaktio) olipudaasi alfalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Ei kulkeutumista veri-aivoesteen läpi

Xenpozyme-valmisteen ei odoteta läpäisevän veri-aivoestettä eikä vaikuttavan taudin ilmentymiin keskushermostossa.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita ilmeni noin 58 %:lla potilaista, jotka saivat Xenpozyme-valmistetta kliinisissä tutkimuksissa. Tällaisiin infuusioon liittyviin reaktioihin kuului yliherkkyyksireaktioita ja akuutin vaiheen reaktioita (ks. kohta 4.8). Yleisimpiä infuusioon liittyviä reaktioita olivat päänsärky, nokkosihottuma, kuume, pahoinvointi ja oksentelu (ks. kohta 4.8). Infuusioon liittyviä reaktioita ilmeni tyypillisesti infuusion aikana ja enintään 24 tunnin kuluessa infuusion päättymisen jälkeen.

Yliherkkyyks/anafylaksi

Xenpozyme-valmistetta saaneilla potilailla on ilmoitettu yliherkkyyksireaktioita, anafylaksi mukaan lukien (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa yliherkkyyksireaktioita ilmeni 7 aikuisella potilaalla (17,5 %) ja 9 pediatriisella potilaalla (45 %), mukaan lukien anafylaksi yhdellä pediatriisella potilaalla.

Hoito

Potilaiden vointia on seurattava tarkoin infuusion aikana ja asianmukainen aika infuusion jälkeen kliinisen arvion mukaisesti. Potilaille on kerrottava yliherkkyyden/anafylaksin mahdollisista oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos oireita ilmenee. Infuusioon liittyvien reaktioiden hoidon on perustuttava oireiden ja merkkien vaikeusasteeseen, ja hoitoon voi kuulua Xenpozyme-infuusion tilapäinen keskeyttäminen, infuusionopeuden hidastaminen ja/tai asianmukainen hoito.

Jos potilaalla ilmenee vaikea yliherkkyyks tai anafylaksi, Xenpozyme-valmisteen anto on keskeytettävä välittömästi ja asianmukainen hoito on aloitettava. Potilaalle, jolle kehittyi anafylaksi kliinisessä tutkimuksessa, järjestettiin yksilöllinen siedätysohjelma, jonka ansiosta hän pystyi aloittamaan uudelleen pitkäkestoisen Xenpozyme-hoidon suositellulla ylläpitoannoksella. Lääkkeen määränneen lääkärin on arvioitava riskit ja hyödyt, jotka liittyvät Xenpozyme-valmisteen antamiseen uudelleen anafylaksin tai vaikean yliherkkyyksireaktion jälkeen. Jos harkitaan Xenpozyme-valmisteen antamista uudelleen anafylaksin jälkeen, lääkkeen määränneen lääkärin on otettava yhteys Sanofi-yhtiön paikalliseen edustajaan, jolta saa ohjeita lääkkeen antamisesta uudelleen. Tällaisten potilaiden hoidossa on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta, ja asianmukaisen elvytysvalmiuden on oltava käytettävissä, kun Xenpozyme-valmistetta annetaan uudelleen.

Jos potilaalla ilmenee lieviä tai keskivaikeita infuusioon liittyviä reaktioita, infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusion anto voidaan tilapäisesti keskeyttää, yksittäisen infuusion kunkin vaiheen kestoa voidaan pidentää ja/tai Xenpozyme-annosta voidaan pienentää. Jos potilaan annosta on pienennettävä, annoksen uudelleen suurentamisen yhteydessä on noudatettava annoksen suurentamisen ohjelmaa, joka on kuvattu aikuisille potilaille taulukossa 1 ja pediatriisille potilaille taulukossa 2 (ks. kohta 4.2).

Potilaille voidaan antaa esilääkityksenä antihistamiineja, antipyreettejä ja/tai glukokortikoideja allergisten reaktioiden ennaltaehkäisemiseksi tai vähentämiseksi.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja pediatriasilla potilailla ilmoitettiin kehittyneen hoidon aikana lääkevasta-aineita (antidrug antibodies, ADA) (ks. kohta 4.8). Infuusioon liittyviä reaktioita ja yliherkkyysoireita saattaa ilmetä lääkevasta-aineiden kehitymisestä riippumatta. Suurin osa infuusioon liittyvistä reaktioista ja yliherkkyysoireista oli lieviä tai keskivaikeita ja ne voitiin hoitaa tavanomaisin kliinisin keinoin.

IgE-tyypin lääkevasta-aineiden tutkimista voidaan harkita, jos potilaalla on ilmennyt vaikea yliherkkyysoire ilmentymä.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu tehon häviämistä. IgG-tyypin lääkevasta-aineiden tutkimista voidaan kuitenkin harkita, jos hoitovaste häviää.

Ohimenevä transaminaasiarvojen suureneminen

Transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ohimenevää suurenemista 24–48 tunnin kuluessa infuusioiden antamisesta ilmoitettiin Xenpozyme-valmisteen annoksen suurentamisen vaiheen aikana kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Seuraavan suunnitellun infuusion ajankohtana nämä suurentuneet transaminaasiarvot yleensä palasivat tasolle, joka oli havaittu ennen Xenpozyme-infuusiota.

Transaminaasiarvot (ALAT ja ASAT) on mitattava yhden kuukauden kuluessa ennen Xenpozyme-hoidon aloittamista (ks. kohta 4.2). Annoksen suurentamisen aikana tai tilanteessa, jossa hoito aloitetaan uudelleen annosten jäätyä antamatta, transaminaasiarvot on mitattava 72 tunnin kuluessa ennen seuraavaa suunniteltua Xenpozyme-infuusiota. Jos joko lähtötilanteessa tai ennen infuusiota mitattu transaminaasiarvo on > 2-kertainen viitealueen ylärajaan nähden annoksen suurentamisen aikana, transaminaasiarvot on mitattava uudelleen 72 tunnin kuluessa infuusion päättymisestä. Jos ennen infuusiota määritetyt transaminaasiarvot ovat lähtötasoa suuremmat ja > 2-kertaiset viitealueen ylärajaan nähden, Xenpozyme-annosta voidaan muuttaa (voidaan antaa sama annos kuin aiemmin tai aiempaa annosta voidaan pienentää) tai hoito voidaan tilapäisesti keskeyttää sen mukaan, miten voimakkaasti transaminaasiarvot ovat suurentuneet (ks. kohta 4.2).

Kun suositeltu ylläpitoannos on saavutettu, transaminaasiarvot voidaan määrittää osana happaman sfingomyelinaasin puutoksen tavanomaista kliinistä hoitoa.

Natriumin määrä

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,60 mg natriumia per 4 mg:n injektio-pullo tai 3,02 mg natriumia per 20 mg:n injektio-pullo, mikä vastaa 0,03 %:a tai 0,15 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille tai nuorille ja ≤ 0,08 %:a tai ≤ 0,38 %:a natriumin hyväksyttävästä päivittäisestä enimmäissaannista alle 16 vuoden ikäisille lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Olipudaasi alfa on rekombinantti ihmisen proteiini, joten sytokromi P₄₅₀ -välitteisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei ole odotettavissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 14 päivän ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen, jos Xenpozyme-hoito lopetetaan.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja olipudaasi alfan käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Xenpozyme-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä,

elleivät hoidon mahdolliset hyödyt äidille ole suurempia kuin mahdolliset riskit, mukaan lukien sikiöön kohdistuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö olipudaasi alfa ihmisen rintamaitoon. Olipudaasi alfaa on todettu imettävien hiirten maidossa (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Xenpozyme-hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole ihmisiin perustuvaa tietoa olipudaasi alfan vaikutuksista miesten ja naisten hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu hypotensiota, joten Xenpozyme-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Xenpozyme-hoitoa saaneilla potilailla ilmoitettuja vakavia haittavaikutuksia olivat aiemmin kardiomyopatiaa sairastaneella henkilöllä todettu ekstrasystoletapahtuma, joka ilmeni yhdellä aikuisella potilaalla (2,5 %), sekä anafylaktinen reaktio, nokkosihottuma, ihottuma, yliherkkyys ja alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen, joista kutakin esiintyi yhdellä pediatriisella potilaalla (5 %). Vakavien infuusion liittyvien yliherkkyysreaktioiden ilmaantuvuus oli suurempi pediatriisilla potilailla kuin aikuisilla.

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat päänsärky (31,7 %), kuume (25 %), nokkosihottuma (21,7 %), pahoinvointi (20 %), oksentelu (16,7 %), vatsakipu (15 %), lihaskipu (11,7 %), kutina (10 %) ja suurentunut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus (10 %).

Haittavaikutustaulukko

Neljän kliinisen tutkimuksen (siedettävyydetutkimus aikuisilla potilailla, ASCEND, ASCEND-Peds ja jatkotutkimus aikuisilla ja pediatriisilla potilailla) yhdistettyyn turvallisuusanalyysiin sisältyi yhteensä 60 potilasta (40 aikuista ja 20 pediatria potilasta), jotka saivat Xenpozyme-valmistetta enintään annoksella 3 mg/kg 2 viikon välein.

Kliinisten tutkimusten yhdistetyssä turvallisuusanalyysissä ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 5 elinjärjestelmäluokittain ja esiintymistiheyksien mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 5: Xenpozyme-valmistetta saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset kliinisten tutkimusten yhdistetyssä analyysissä

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	
	Hyvin yleinen	Yleinen
Immuunijärjestelmä		Anafylaksi ja yliherkkyys
Hermosto	Päänsärky	
Silmät		Silmän verekkyyys, epämiellyttävä tuntemus silmässä, silmän kutina
Sydän		Sydämentykytys, takykardia
Verisuonisto		Hypotensio, kuumat aallot, lehdusoire
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nielun edeema, nielun turvotus, kiristävä tuntemus kurkussa, hengityksen vinkuminen, kurkunpään ärsytys, hengenahdistus, kurkun ärsytys
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, vatsakipu, oksentelu	Ripuli, ylävatsakipu, vatsavaivat, ruoansulatuskanavan kipu
Maksa ja sappi		Kipu maksassa
Iho ja ihonalainen kudος	Nokkosihottuma, kutina	Angioedeema, toistopunoittuma, ihottuma, papulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, kutiava ihottuma, tuhkarokkomainen ihottuma, papulat, makulat, punoitus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	Luukipu, nivelkipu, selkäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Kipu, vilunväristykset, kanyylikohdan kipu, kanyylikohtaan liittyvä reaktio, kanyylikohdan kutina, kanyylikohdan turvotus, uupumus, voimattomuus
Tutkimukset	Suurentunut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus	Suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo, suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo, suurentunut seerumin ferritiinipitoisuus, poikkeava C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus, kohonnut ruumiinlämpö

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot, mukaan lukien yliherkkyysreaktiot ja anafylaktiset reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita ilmoitettiin 55 %:lla aikuisista potilaista ja 65 %:lla pediatriasta potilaista. Infuusioon liittyvien reaktioiden yleisimmin ilmoitettuja oireita aikuisilla potilailla olivat päänsärky (22,5 %), pahoinvointi (15 %), nokkosihottuma (12,5 %), nivelkipu (10 %), lihaskipu (10 %), kuume (10 %), kutina (7,5 %), oksentelu (7,5 %) ja vatsakipu (7,5 %). Infuusioon liittyvien reaktioiden yleisimmin ilmoitettuja oireita pediatriassa potilailla olivat kuume (40 %), nokkosihottuma (35 %), oksentelu (30 %), päänsärky (20 %), pahoinvointi (20 %) ja ihottuma (15 %). Infuusioon liittyviä reaktioita ilmeni tyypillisesti infuusion aikana ja 24 tunnin kuluessa infuusion päättymisen jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa ilmeni infuusioon liittyviä yliherkkyyksireaktioita (mukaan lukien anafylaksi) 26,7 %:lla potilaista: 17,5 %:lla aikuisista potilaista ja 45 %:lla pediatriasta potilaista. Infuusioon liittyvien yliherkkyyksireaktioiden yleisimmin ilmoitettuja oireita olivat nokkosihottuma (20 %), kutina (6,7 %), punoitus (6,7 %) ja ihottuma (5 %).

Kliinisissä tutkimuksissa yhdellä pediatrialla potilaalla todettiin vaikea anafylaktinen reaktio. Lisäksi 16 kuukauden ikäisellä potilaalla, jolla happaman sfingomyelinaasin puutos oli tyyppiä A ja joka sai Xenozyme-hoitoa kliinisen tutkimusohjelman ulkopuolella, ilmeni kaksi anafylaktista reaktiota. Molemmilla potilailla todettiin IgE-vasta-aineita olipudaasi alfaa vastaan.

Kahdella aikuisella ja kolmella pediatrialla potilaalla infuusioon liittyvien reaktioiden oireiden yhteydessä todettiin laboratorioarvojen (esim. C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuden ja ferritiinipitoisuuden) muutoksia, jotka viittasivat akuutin vaiheen reaktioon.

Transaminaasiarvojen suureneminen

Transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ohimenevää suurenemista 24–48 tunnin kuluessa infuusion antamisesta todettiin kliinisissä tutkimuksissa joillakin Xenozyme-valmistetta saaneilla potilailla annoksen suurentamisen vaiheen aikana. Nämä suurentuneet arvot korjautuivat yleensä aiempien, ennen infuusiota määritettyjen transaminaasiarvojen tasolle seuraavaan suunniteltuun infuusioon mennessä.

52 viikon Xenozyme-hoidon jälkeen ALAT-arvon keskiarvo pieneni kaiken kaikkiaan 45,9 % ja ASAT-arvon keskiarvo pieneni 40,2 % verrattuna lähtötilanteeseen. Kun tarkasteltiin aikuisia potilaita, ALAT-arvo oli viitealueella kaikilla niillä 16 potilaalla, joilla ALAT-arvo oli ollut suurentunut lähtötilanteessa, ja ASAT-arvo oli viitealueella 10:llä niistä 12 potilaasta, joilla ASAT-arvo oli ollut suurentunut lähtötilanteessa.

Immunogeenisuus

Yhteensä 16 aikuiselle potilaalle 40:stä (40 %) ja 13 pediatrialle potilaalle 20:stä (65 %), jotka saivat Xenozyme-valmistetta, kehittyi hoidon aikana lääkevasta-aineita. Mediaaniaika ensimmäisen Xenozyme-infuusion antamisesta serokonversioon oli aikuisilla noin 33 viikkoa ja pediatrialla potilailla noin 10 viikkoa. Useimmilla lääkevasta-ainepositiivisilla potilailla (11 aikuisella potilaalla 16:sta ja 8 pediatrialla potilaalla 13:sta) lääkevasta-ainevaste oli heikko (≤ 400) tai lääkevasta-ainetestin tulos muuttui myöhemmin negatiiviseksi. Neljällä 16:sta lääkevasta-ainepositiivisesta aikuisesta potilaasta ja viidellä 13:sta lääkevasta-ainepositiivisesta pediatriasta potilaasta todettiin neutraloivia vasta-aineita (NAB), jotka estivät olipudaasi alfan vaikutusta. Kuudelle potilaalle kehittyi neutraloivia vasta-aineita kerran ja 3 potilaalla todettiin niitä ajoittain. Yhdellä pediatrialla potilaalla hoito voimisti lääkevasta-ainevastetta. Yhdellä pediatrialla potilaalla ilmeni anafylaktinen reaktio ja kehittyi IgE-tyypin lääkevasta-aineita sekä IgG-tyypin lääkevasta-aineita, joiden titteri oli suurimmillaan 1 600.

Lääkevasta-aineiden ei todettu vaikuttavan Xenozyme-valmisteen farmakokinetiikkaan eikä tehoon aikuisilla eikä pediatrialla potilailla. Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla ilmeni hoidon aikana infuusioon liittyviä reaktioita (mukaan lukien yliherkkyyksireaktiot), oli suurempi potilailla, joille kehittyi hoidon aikana lääkevasta-aineita (75,9 %), kuin niillä, joille ei kehittynyt lääkevasta-aineita (41,9 %).

Pediatriiset potilaat

Xenozyme-valmisteen turvallisuusprofiili oli samanlainen pediatrialla ja aikuisilla potilailla lukuun ottamatta sitä, että infuusioon liittyvien yliherkkyyksireaktioiden ilmaantuvuus oli pediatrialla potilailla suurempi kuin aikuisilla.

Pitkäaikainen käyttö

Aikuisilla ja pediatriisilla potilailla pitkäaikaisessa käytössä havaittu haittatapahtumaprofiili vastasi yleisesti ensimmäisen hoitovuoden aikana havaittua haittatapahtumaprofiilia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Xenpozyme-valmisteen yliannostukseen ei tunneta spesifistä vastaläkettä. Xenpozyme-valmisteeseen liittyvien haittavaikutusten hoito, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ruuansulatuselimistön sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet, Entsyymit, ATC-koodi: A16AB25

Vaikutusmekanismi

Olipudaasi alfa on rekombinantti ihmisen hapan sfingomyelinaasi, joka vähentää sfingomyeliinin kertymistä elimiin potilailla, joilla on happaman sfingomyelinaasin puutos (ASMD).

Kliininen teho ja turvallisuus

Xenpozyme-valmisteen tehoa on arvioitu kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (ASCEND-tutkimuksessa aikuisilla potilailla, ASCEND-Peds-tutkimuksessa pediatriisilla potilailla ja jatkotutkimuksessa sekä aikuisilla että pediatriisilla potilailla), joihin osallistuneilla yhteensä 61 potilaalla oli happaman sfingomyelinaasin puutos.

Kliininen tutkimus aikuisilla potilailla

ASCEND-tutkimus on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, toistuvilla annoksilla toteutettava vaiheen II/III monikeskustutkimus aikuisilla potilailla, joilla on happaman sfingomyelinaasin puutos (tyyppi A/B tai tyyppi B). Yhteensä 36 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Xenpozyme-valmistetta tai lumeläkettä. Molempien ryhmien potilaat saivat hoitoa infuusiona laskimoon 2 viikon välein. Xenpozyme-valmistetta saaneiden potilaiden annos suurennettiin vähitellen annoksesta 0,1 mg/kg tavoiteannokseen 3 mg/kg. Tutkimukseen kuului kaksi peräkkäistä jaksoa: satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu primaarianalyysin jakso, joka jatkui viikkoon 52 asti, ja sen jälkeen enintään 4 vuoden pituinen jatkohoitajakso. Potilaat, jotka satunnaistettiin primaarianalyysin jakson ajaksi lumeläkeryhmään, siirtyivät jatkohoitotutkimukseen saamaan Xenpozyme-valmistetta, ja heidän hoidossaan pyrittiin tavoiteannokseen 3 mg/kg; alkuperäiseen Xenpozyme-ryhmään satunnaistetut potilaat taas jatkoivat aiempaa hoitoaan.

Tutkimukseen otetuilla potilailla keuhkojen hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetti (DLco) oli ≤ 70 % normaalista odotusarvosta, pernan tilavuus oli ≥ 6 -kertainen normaaliin nähden (normaalin kerrannaisia ≥ 6) magneettikuvauksella mitattuna ja splenomegaliaan liittyvä pistemäärä (Splenomegaly Related Score, SRS) oli ≥ 5 . Demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet lähtötilanteessa olivat yleisesti samankaltaiset molemmissa hoitoryhmissä. Potilaiden mediaani-ikä oli 30 vuotta (vaihteluväli 18–66 vuotta). Iän keskiarvo (keskihajonta) happaman sfingomyelinaasin

puutoksen toteamishetkellä oli 18 (18,4) vuotta. Lähtötilanteessa 9 aikuisella potilaalla 36:sta (25 %) oli neurologisia ilmentymiä, jotka vastasivat happaman sfingomyelinaasin puutoksen tyyppin A/B kliinistä diagnoosia. Lopuilla 27 potilaalla oli kliininen diagnoosi, joka vastasi happaman sfingomyelinaasin puutoksen tyyppiä B.

Tässä tutkimuksessa oli kaksi erillistä ensisijaista tehoa koskevaa päätemuuttujaa: DLco-arvon (% normaalista odotusarvosta) prosentuaalinen muutos ja pernan tilavuuden (normaalin kerrannaiset) prosentuaalinen muutos magneettikuvauksella mitattuna lähtötilanteesta viikkoon 52 mennessä. Toissijaisiin tehoa koskeviin päätemuuttujiin kuuluivat maksan tilavuuden prosentuaalinen muutos (normaalin kerrannaiset) ja verihiutalemäärien prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 mennessä. Lisäksi arvioitiin farmakodynaamisia parametreja (keramidipitoisuuksia ja lysosfingomyeliiniin [eli sfingomyeliiniin deasyloituneen muodon] pitoisuuksia).

52 viikon pituisella primaarianalyysin jaksolla keskimääräisten prosentuaalisten muutosten todettiin olevan parempia Xenpozyme-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, kun arvioitiin DLco-arvoa (% odotusarvosta; $p = 0,0004$) ja pernan tilavuutta ($p < 0,0001$) sekä keskimääräistä maksan tilavuutta ($p < 0,0001$) ja verihiutalemäärää ($p = 0,0185$). Hoidon viikolla 26 eli ensimmäisessä lääkkeenannon jälkeen toteutetussa päätemuuttujien arvioinnissa DLco-arvon (% odotusarvosta), pernan tilavuuden, maksan tilavuuden ja verihiutalemäärän keskimääräisten prosentuaalisten muutosten todettiin olevan merkittävästi paremmat.

Primaarianalyysin jakson tulokset viikolta 52 on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6: Tehoa koskevien päätemuuttujien keskiarvot (keskihajonta) lähtötilanteessa ja pienimmän neliösumman keskiarvon prosentuaalinen muutos (keskivirhe) lähtötilanteesta viikkoon 52 mennessä

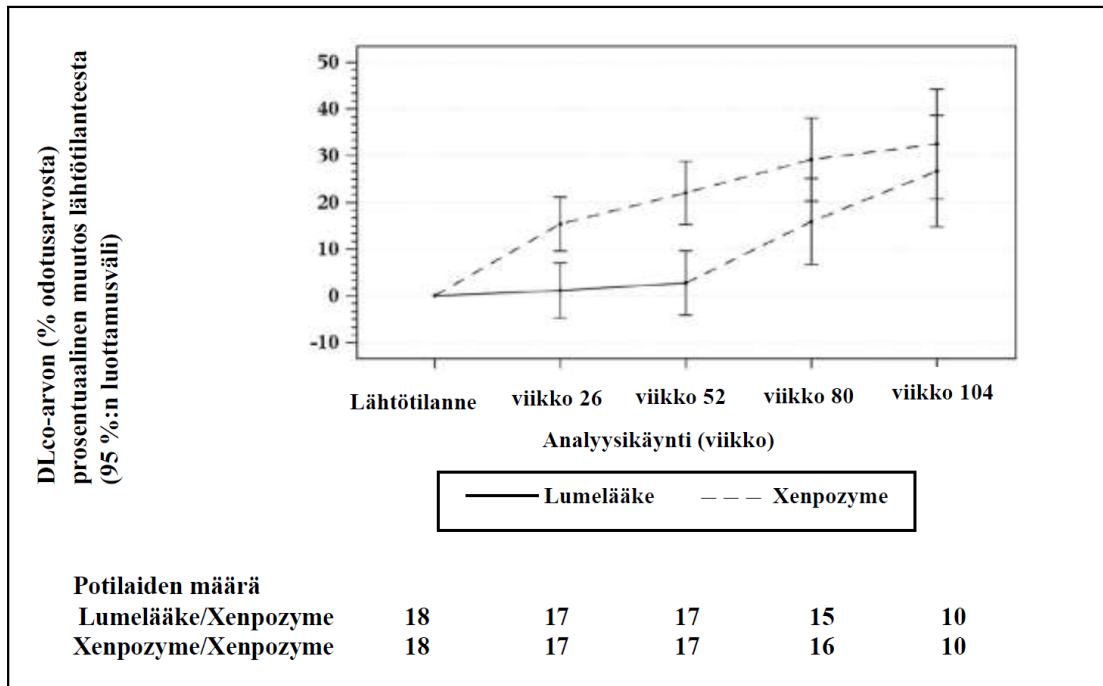
	Lumelääke (n = 18)	Xenpozyme (n = 18)	Erotus [95 %:n luottamusväli]	p-arvo*
Ensisijaiset päätemuuttujat				
DLco-arvon (% odotusarvosta) keskiarvo lähtötilanteessa	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	ei oleellinen	ei oleellinen
DLco-arvon (% odotusarvosta) prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 mennessä	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Pernan tilavuuden (normaalin kerrannaiset) keskiarvo lähtötilanteessa	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	ei oleellinen	ei oleellinen
Pernan tilavuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 mennessä	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	< 0,0001
Toissijaiset päätemuuttujat				
Maksan tilavuuden (normaalin kerrannaiset) keskiarvo lähtötilanteessa	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	ei oleellinen	ei oleellinen
Maksan tilavuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 mennessä	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	< 0,0001
Verihiutalemäärän ($10^9/l$) keskiarvo lähtötilanteessa	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	ei oleellinen	ei oleellinen
Verihiutalemäärän prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 mennessä	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

*Tilastollisesti merkitsevä, kun tiedot korjattiin kerrannaisuuden suhteen

Lisäksi lysosfingomyeliinin pitoisuudet, jotka ovat happaman sfingomyelinaasin puutosta sairastavien potilaiden plasmassa huomattavan suuret, pienenevät merkittävästi. Tämä kuvastaa kudosten sfingomyeliinimäärän pienenemistä. Pienimmän neliösumman keskiarvon prosentuaalinen muutos (keskivirhe) lähtötilanteesta viikkoon 52 mennessä oli plasmasta ennen infuusiota mitattujen lysosfingomyeliinipitoisuuksien kohdalla 77,7 % (3,9) Xenpozyme-hoitoryhmässä ja 5,0 % (4,2) lumelääkeryhmässä. Maksan sfingomyeliinimäärä, joka arvioitiin histopatologisella tutkimuksella, pieneni 92,0 % (keskivirhe 8,1) lähtötilanteesta viikkoon 52 mennessä Xenpozyme-hoitoryhmässä (lumelääkeryhmässä muutos oli +10,3 % [keskivirhe 7,8]).

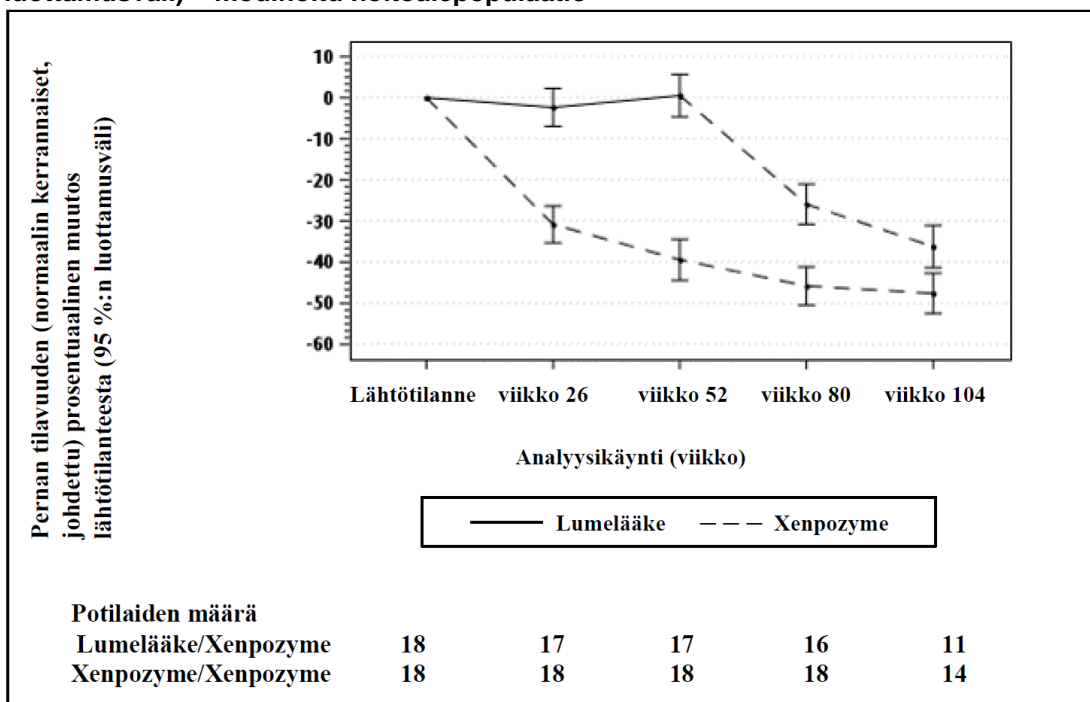
17 potilasta niistä 18:sta, jotka olivat saaneet aiemmin lumelääkettä 52 viikon ajan (primaarianalyysin jakso), aloitti Xenpozyme-hoidon ja jatkoi sitä enintään 4 vuoden ajan, ja 18 potilasta niistä 18:sta, jotka olivat saaneet aiemmin primaarianalyysin jakson aikana Xenpozyme-hoitoa, jatkoi Xenpozyme-hoitoa enintään 4 vuoden ajan. Xenpozyme-valmisteen pitkäkestoiset vaikutukset tehoa koskeviin päätemuuttujiin viikkoon 104 mennessä on esitetty kuvissa 1 ja 2 sekä taulukossa 7.

Kuva 1: Kuvaaja DLco-arvojen (% odotusarvosta) lähtötilanteesta viikkoon 104 arvioidun prosentuaalisen muutoksen pienimmän neliösumman keskiarvoista (95 %:n luottamusväli) – modifioitu hoitoaiepopulaatio (mITT-populaatio)



Pystyviivat kuvaavat pienimmän neliösumman keskiarvojen 95 %:n luottamusvälejä. Pienimmän neliösumman keskiarvot ja 95 %:n luottamusvälit perustuvat toistomittausten sekamalliin ja viikkoon 104 mennessä kertyneisiin tietoihin. Lumelääke/Xenpozyme-ryhmässä potilaat saivat lumelääkettä viikkoon 52 asti, minkä jälkeen he siirtyivät saamaan Xenpozyme-valmistetta.

Kuva 2: Kuvaaja pernan tilavuuden (normaalin kerrannaiset) lähtötilanteesta viikkoon 104 arvioidun prosentuaalisen muutoksen pienimmän neliösumman keskiarvoista (95 %:n luottamusväli) – modifioitu hoitoaiepopulaatio



Pystyviivat kuvaavat pienimmän neliösumman keskiarvojen 95 %:n luottamusvälejä. Pienimmän neliösumman keskiarvot ja 95 %:n luottamusvälit perustuvat toistomittausten sekamalliin ja viikkoon 104 mennessä kertyneisiin tietoihin.

Lumelääke/Xenpozyme-ryhmässä potilaat saivat lumelääkettä viikkoon 52 asti, minkä jälkeen he siirtyivät saamaan Xenpozyme-valmistetta.

Taulukko 7: Maksan tilavuuden (normaalin kerrannaiset) ja verihiutalemäärän (10⁹/l) pienimmän neliösumman keskiarvon prosentuaalinen muutos (keskivirhe) lähtötilanteesta viikkoon 104 mennessä potilailla, jotka saivat Xenpozyme-valmistetta 104 viikon ajan

	Aiemmin olipudaasi alfaa saaneiden ryhmä	
	viikko 52 (jatkohoitojakson alku)	viikko 104
N	17	14
Maksan tilavuuden prosentuaalinen muutos (keskihajonta)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Verihiutalemäärän prosentuaalinen muutos (keskihajonta)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: potilaiden lukumäärä

Jatkotutkimus aikuisilla potilailla

Viisi aikuista potilasta, jotka osallistuivat happaman sfingomyelinaasin puutosta sairastavilla potilailla tehtyyn, suurenevilla lääkannoksilla toteutettuun avoimeen tutkimukseen, jatkoi hoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa ja sai Xenpozyme-valmistetta pisimmillään yli 7 vuoden ajan.

Aikuisilla todettiin tutkimuksen aikana pitkäkestoisia parannuksia DLco-arvossa (% odotusarvosta), pernan ja maksan tilavuuksissa ja verihiutalemäärässä verrattuna lähtötilanteeseen (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: Tehoa koskevien parametrien keskimääräiset prosentuaaliset muutokset (keskihajonta) lähtötilanteesta kuukauteen 78 mennessä

	Kuukausi 78 (N = 5)
DLco-arvon (% odotusarvosta) prosentuaalinen muutos (keskihajonta)	55,3 % (48,1)
Pernan tilavuuden prosentuaalinen muutos (keskihajonta)	-59,5 % (4,7)
Maksan tilavuuden prosentuaalinen muutos (keskihajonta)	-43,7 % (16,7)
Verihiutalemäärän prosentuaalinen muutos (keskihajonta)	38,5 % (14,7)

N: potilaiden lukumäärä

Pediatriset potilaat

ASCEND-Peds-tutkimus (vaiheen 1/2 kliininen tutkimus) on avoin, toistuvilla annoksilla toteutettava monikeskustutkimus, jossa arvioidaan Xenpozyme-valmisteen turvallisuutta ja siedettävyyttä 64 viikon aikana alle 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla, joilla on happaman sfingomyelinaasin puutos (tyyppi A/B tai tyyppi B). Lisäksi viikolla 52 arvioitiin tehoa koskevia eksploratiivisia päätemuuttujia, jotka liittyivät organomegaliaan, keuhkojen ja maksan toimintaan ja pituuskasvuun.

Yhteensä 20 potilasta (4 nuorta, joiden ikä oli 12 vuotta – < 18 vuotta; 9 lasta, joiden ikä oli 6 vuotta – < 12 vuotta; ja 7 imeväistä/lasta, joiden ikä oli < 6 vuotta) sai Xenpozyme-valmistetta, jonka annos suurennettiin annoksesta 0,03 mg/kg tavoiteannokseen 3 mg/kg annoksen suurentamisen ohjelman mukaisesti. Hoitoa annettiin infuusiona laskimoon 2 viikon välein enintään 64 viikon ajan. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla pernan tilavuus oli ≥ 5 -kertainen normaaliin nähden magneettikuvauksella mitattuna. Potilaat jakautuivat kaikkiin ikäryhmiin 1,5-vuotiaista 17,5-vuotiaisiin, ja molemmat sukupuolet olivat yhtäläisesti edustettuina. Iän keskiarvo (keskihajonta) happaman sfingomyelinaasin puutoksen toteamishetkellä oli 2,5 (2,5) vuotta. Lähtötilanteessa

8 pediatriisella potilaalla 20:stä (40 %) oli neurologisia ilmentymiä, jotka vastasivat happaman sfingomyelinaasin puutoksen tyyppin A/B kliinistä diagnoosia. Lopuilla 12 potilaalla oli kliininen diagnoosi, joka vastasi happaman sfingomyelinaasin puutoksen tyyppiä B.

Xenpozyme-hoidolla oli saavutettu viikolla 52 paremmat keskimääräiset prosentuaaliset muutokset DLco-arvojen (% odotusarvosta), pernan ja maksan tilavuuksien, verihiutalemäärien ja pituuskasvun etenemisen (pituuden Z-luvuilla mitattuna) kohdalla verrattuna lähtötilanteeseen (ks. taulukko 9).

Taulukko 9: Tehoa koskevien parametrien pienimmän neliösumman keskiarvojen prosentuaalinen muutos (keskivirhe) tai muutos (keskihajonta) lähtötilanteesta viikkoon 52 mennessä (kaikki ikäkohortit)

	Arvo lähtötilanteessa (n = 20)	Viikko 52 (n = 20)
DLco-arvon (% odotusarvosta) keskiarvo (keskihajonta)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
DLco-arvon (% odotusarvosta) prosentuaalinen muutos*		32,9 (8,3)
95 %:n luottamusväli		13,4; 52,5
Pernan tilavuuden (normaalin kerrannaiset) keskiarvo (keskihajonta)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Pernan tilavuuden (normaalin kerrannaiset) prosentuaalinen muutos		-49,2 (2,0)
95 %:n luottamusväli		-53,4; -45,0
Maksan tilavuuden (normaalin kerrannaiset) keskiarvo (keskihajonta)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Maksan tilavuuden (normaalin kerrannaiset) prosentuaalinen muutos		-40,6 (1,7)
95 %:n luottamusväli		-44,1; -37,1
Verihiutalemäärän ($10^9/l$) keskiarvo (keskihajonta)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Verihiutalemäärän prosentuaalinen muutos		34,0 (7,6)
95 %:n luottamusväli		17,9; 50,1
Pituuden Z-lukujen keskiarvo (keskihajonta)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Pituuden Z-lukujen muutos*		0,6 (0,4)
95 %:n luottamusväli		(0,38; 0,73)

* DLco-arvo arvioitiin 9 pediatriisella potilaalla, joiden ikä oli ≥ 5 vuotta ja jotka kykenivät suoriutumaan DLco-arvon tutkimuksesta, ja pituuden Z-lukujen muutos arvioitiin 19 pediatriisella potilaalla.

Lisäksi plasmasta ennen infuusiota mitattujen keramidi- ja lysosfingomyeliinipitoisuuksien pienimmän neliösumman keskiarvot olivat pienentyneet keramidien kohdalla 57 % (keskivirhe 5,1) ja lysosfingomyeliinin kohdalla 87,2 % (keskivirhe 1,3) 52 viikon hoidon jälkeen verrattuna lähtötilanteeseen.

Xenpozyme-valmisteen todettiin vaikuttavan pernan ja maksan tilavuuksiin, verihiutalemääriin ja pituuden Z-lukuihin kaikissa tutkimukseen sisältyneissä pediatriisissa ikäkohorteissa.

Jatkotutkimus pediatriisilla potilailla

20 pediatria potilasta, jotka osallistuivat ASCEND-Peds-tutkimukseen, jatkoi hoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa ja sai Xenpozyme-valmistetta pisimmillään yli 5 vuoden ajan.

Pediatriisilla potilailla todettiin pitkäkestoisia parannuksia tehoa koskevissa parametreissa (DLco-arvo [% odotusarvosta], pernan ja maksan tilavuudet, verihiutalemäärät, pituuden Z-luvut ja luustoikä) tutkimuksen aikana kuukauteen 48 mennessä (ks. taulukko 10).

Taulukko 10: Tehoa koskevien parametrien keskimääräiset prosentuaaliset muutokset tai muutokset (keskihajonta) lähtötilanteesta kuukauteen 48 mennessä (kaikki ikäkohortit)

	Kuukausi 48
N DLco-arvon (% odotusarvosta) prosentuaalinen muutos (keskihajonta)	5 60,3 (58,5)
N Pernan tilavuuden prosentuaalinen muutos (keskihajonta)	7 -69,1 (4,1)
N Maksan tilavuuden prosentuaalinen muutos (keskihajonta)	7 -55,4 (11,0)
N Verihiutalemäärän prosentuaalinen muutos (keskihajonta)	5 35,8 (42,4)
N Pituuden Z-lukujen muutos (keskihajonta)	5 2,3 (0,8)
N Luustoiän muutos (kuukausina) (keskihajonta)	7 18,5 (19,0)

N: potilaiden lukumäärä

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Xenpozyme-valmisteen käytöstä happaman sfingomyelinaasin puutoksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Olipudaasi alfan farmakokinetiikkaa arvioitiin 49 aikuisella potilaalla, joilla oli happaman sfingomyelinaasin puutos ja jotka osallistuivat johonkin kaikista happaman sfingomyelinaasin puutosta sairastavilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ja saivat lääkettä kerran tai useita kertoja. Annoksella 3 mg/kg 2 viikon välein huippupitoisuuden (C_{max}) keskiarvo (variaatiokerroin prosentteina, CV%) vakaassa tilassa oli 30,2 µg/ml (17 %) ja pitoisuus-aikakuvaajan alle annosvälillä jäävän pinta-alan (AUC_{0-t}) keskiarvo (CV%) vakaassa tilassa oli 607 µg·h/ml (20 %).

Imeytyminen

Imeytymistä ei tapahdu, sillä Xenpozyme annetaan laskimoon.

Jakautuminen

Olipudaasi alfan arvioidun jakautumistilavuuden keskiarvo (variaatiokerroin, CV%) on 13,1 l (18 %).

Biotransformaatio

Olipudaasi alfa on rekombinantti ihmisen entsyymi, ja sen odotetaan poistuvan elimistöstä hajoamalla proteolyttisesti pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi.

Eliminaatio

Olipudaasi alfan puhdistuman keskiarvo (CV%) on 0,331 l/h (22 %). Terminaalisen puoliintumisajan ($t_{1/2}$) keskiarvo oli 31,9–37,6 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Olipudaasi alfan farmakokinetiikka oli lineaarinen annosalueella 0,03–3 mg/kg. Kun annoksen suurentamisen ohjelman mukaisesti siirryttiin vaiheittain annoksesta 0,1 mg/kg ylläpitoannokseen 3 mg/kg 2 viikon välein, plasmasta mitatuissa olipudaasi alfan pitoisuuksissa todettiin erittäin vähäistä kumuloitumista.

Erityisryhmät

Olipudaasi alfan farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja sukupuolten välillä.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan altistukset aasialaisilla potilailla (n = 2) ja muita etnisiä taustoja edustavilla potilailla (n = 2) olivat valkoihoisilla potilailla todettujen altistusten vaihteluvälillä.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat) potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei viitannut muista potilaista poikkeavaan altistukseen iäkkäillä potilailla. (Xenopzyme-valmisteen kliinisiin tutkimuksiin osallistui vain kaksi potilasta, joiden ikä oli 65 vuoden ja 75 vuoden välillä.)

Pediatriiset potilaat

Olipudaasi alfan farmakokinetiikkaa arvioitiin 20 pediatriisella potilaalla, joihin kuului 4 nuorta potilasta, 9 lapsipotilasta ja 7 lapsipotilasta / imeväisikäistä potilasta (taulukko 11). Altistukset olipudaasi alfalle olivat pediatriisilla potilailla pienemmät kuin aikuisilla potilailla. Näitä eroja ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkittävinä.

Taulukko 11: Olipudaasi alfan farmakokineettisten parametrien keskiarvot (CV%) annoksella 3 mg/kg 2 viikon välein nuorilla potilailla, lapsipotilailla ja lapsipotilailla / imeväisikäisillä potilailla, joilla oli happaman sfingomyelinaasin puutos

Ikäryhmä	Ikä (vuosina)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-τ} (µg·h/ml)
Nuoret (n = 4)	12 – < 18	27,5 (8)	529 (7)
Lapset (n = 9)	6 – < 12	24,0 (10)	450 (15)
Lapset/imeväisikäiset (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Kuvailevat tilastotiedot edustavat populaatiofarmakokineettiseen analyysiin perustuvia vakaan tilan altistuksen post hoc -estimaatteja.

AUC_{0-τ}: pitoisuutta plasmassa ajan funktiona kuvaavan käyrän (pitoisuus-aikakuvaajan) alle jäävä pinta-ala annosvälillä; C_{max}: huippupitoisuus plasmassa; n: potilaiden kokonaismäärä.

Maksan vajaatoiminta

Olipudaasi alfa on rekombinantti proteiini, ja sen odotetaan poistuvan elimistöstä proteolyttisesti hajoamalla. Maksan vajaatoiminnan ei siis odoteta vaikuttavan olipudaasi alfan farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

ASCEND-tutkimukseen osallistui neljä potilasta (11,1 %), joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 60 ml/min – < 90 ml/min). Olipudaasi alfan farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta. Kohtalaisen tai vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia olipudaasi alfan farmakokinetiikkaan ei tunneta. Olipudaasi alfan ei odoteta poistuvan elimistöstä erittymällä munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoiminnan ei siis odoteta vaikuttavan olipudaasi alfan farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen aiheuttamaa toksisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Kyseiset tutkimukset toteutettiin villin tyypin eläimillä (hiirillä, rotilla, kaniineilla, koirilla ja apinoilla), ja annokset olivat 10-kertaisia ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden. Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioitaisiin olipudaasi alfan mutageenisuutta ja karsinogeenisuutta.

Poistogeenisillä ASMKO-hiirillä, joilta puuttui hapanta sfingomyelinaasia koodaava geeni (kyseessä on happaman sfingomyelinaasin puutosta kuvaava tautimalli), havaittiin kuolleisuutta hiirten saatua olipudaasi alfaa bolusinjektiona laskimoon kerta-annoksina, jotka olivat $\geq 3,3$ -kertaisia ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden. Toistuvilla annoksilla toteutetuissa tutkimuksissa kuitenkin osoitettiin, että olipudaasi alfan antaminen annoksen suurentamisen ohjelman mukaisesti ei johtanut valmisteeseen liittyvään kuolleisuuteen ja että muiden havaittujen toksisten vaikutusten vaikeusaste pieni, kun suurin tutkittu annos oli 10-kertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden.

Eksenkefalian ilmaantuvuuden havaittiin suurentuneen, kun tiineille hiirille annettiin päivittäin olipudaasi alfaa ja altistukset olivat pienemmät kuin ihmisen altistus käytettäessä suositeltua ylläpitohoitoannosta ja antotiheyttä. Ilmaantuvuus oli hieman suurempi kuin historiallisissa vertailutiedoissa. Tämän havainnon merkitystä ihmisille ei tunneta. Olipudaasi alfan päivittäinen anto laskimoon tiineille kaniineille ei johtanut sikiöiden epämuodostumiin eikä poikkeavuuksiin, kun altistukset olivat merkittävästi suurempia kuin ihmisen altistus käytettäessä suositeltua ylläpitohoitoannosta ja antotiheyttä.

Kun hiirille annettiin 3 mg/kg olipudaasi alfaa päivänä 7 synnytyksen jälkeen, olipudaasi alfaa todettiin maidossa 2 päivän kuluttua valmisteen annosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-metioniini
Dinatriumfosfaattiheptahydraatti
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Sakkarooosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattomat injektiopullot

60 kuukautta.

Käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste

Kun lääkevalmiste on saatettu käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä steriilillä vedellä, sen kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobiologisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa tai 6 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa).

Käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei laimenneta välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ennen laimentamista ovat käyttäjän vastuulla, eikä valmistetta yleensä säilytetä yli 24:tuntia 2–8 °C:ssa.

Laimennettu lääkevalmiste

Kun lääkevalmiste on laimennettu natriumkloridi-injektioliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %), sen kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobiologisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan pitoisuusalueella 0,1–3,5 mg/ml 24 tuntia 2–8 °C:ssa ja enintään 12 tuntia (infuusioaika mukaan lukien) huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa).

Laimennettu lääkevalmiste on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi laimentamisen jälkeen, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä valmistetta saa yleensä säilyttää yli 24:tä tuntia 2–8 °C:ssa eikä tämän jälkeen yli 12:tä tuntia (infuusioaika mukaan lukien) huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Xenozyme 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

4 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, 5 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on silikonoitu klooributyylilastomeeristä valmistettu kylmäkuivaustulppa ja alumiinikiinnitys sekä irtinapsautettava muovikorkki.

Pakkauksessa on 1, 5 tai 10 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Xenozyme 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

20 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, 20 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on silikonoitu klooributyylilastomeeristä valmistettu kylmäkuivaustulppa ja alumiinikiinnitys sekä irtinapsautettava muovikorkki.

Pakkauksessa on 1, 5, 10 tai 25 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullot on tarkoitettu vain kerta-antoon.

Infuusiot on annettava vaiheittain, mieluiten infuusiopumpulla.

Annettavan liuoksen valmistelu

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, on saatettava käyttökuntoon injektioneesteisiin käytettävällä steriilillä vedellä, laimennettava natriumkloridi-injektioliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %) ja annettava sitten infuusiona laskimoon.

Käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen on toteutettava aseptisissä olosuhteissa. Suodatuslaitteita ei saa käyttää missään vaiheessa infuusioliuoksen valmistelun aikana. Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen aikana on vältettävä vaahdon muodostumista.

- 1) Määritä käyttökuntoon saatettavien injektiopullojen määrä kyseessä olevan potilaan painon ja hänelle määrätyn annoksen mukaan.
 $\text{Potilaan paino (kg)} \times \text{annos (mg/kg)} = \text{potilaan annos (mg)}$. Esimerkiksi 20 mg:n injektiopulloja käytettäessä potilaan annos (mg) jaettuna 20 mg:lla/injektiopullo = käyttökuntoon saatettavien injektiopullojen määrä. Jos injektiopullojen määrä ei ole kokonaisluku, pyöristä seuraavaan kokonaislukuun.

- 2) Ota tarvittava määrä injektiopulloja jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöön noin 20–30 minuutin aikana.
- 3) Saata kunkin injektiopullon sisältö käyttökuntoon ruiskuttamalla
 - 4 mg:n injektiopulloon 1,1 ml injektioneesteisiin käytettävää steriiliä vettä
 - 20 mg:n injektiopulloon 5,1 ml injektioneesteisiin käytettävää steriiliä vettä
 hitaasti, pisara kerrallaan injektiopullon sisäseinämää pitkin.
- 4) Kallistele ja pyörittele jokaista injektiopulloa varovasti. Jokaiseen injektiopulloon muodostuu kirkas, väritön liuos, jonka pitoisuus on 4 mg/ml.
- 5) Tarkista injektiopulloissa oleva käyttökuntoon saatettu liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Xenpozyme-liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä. Jos injektiopullossa on läpinäkymättömiä hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa käyttää.
- 6) Vedä asianmukaisesta määrästä injektiopulloja sellainen tilavuus käyttökuntoon saatettua liuosta, joka vastaa potilaalle määrättyä annosta, ja laimenna natriumkloridi-injektiooliuksella (9 mg/ml, 0,9 %) ruiskussa tai infuusiopussissa infuusionesteen tilavuuden mukaan (ks. taulukko 12, suositeltu infuusionesteen kokonaistilavuus potilaan iän ja/tai painon mukaan).

Taulukko 12: Suositellut infuusiotilavuudet

	Paino ≥ 3 kg – < 10 kg	Paino ≥ 10 kg – < 20 kg	Paino ≥ 20 kg (< 18-vuotiaat pediatriset potilaat)	Aikuiset potilaat (≥ 18-vuotiaat)
Annos (mg/kg)	Infuusionesteen kokonaistilavuus (ml)	Infuusionesteen kokonaistilavuus (ml)	Infuusionesteen kokonaistilavuus (ml)	Infuusionesteen kokonaistilavuus (ml)
0,03	Tilavuus vaihtelee painon mukaan	Tilavuus vaihtelee painon mukaan	5	ei oleellinen
0,1	Tilavuus vaihtelee painon mukaan	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

- Jos infuusionesteen lopullinen tilavuus vaihtelee pediatrisilla potilailla potilaan painon mukaan (ks. taulukko 12):
 - Valmistele infuusioliuos, jonka pitoisuus on 0,1 mg/ml, ottamalla tyhjään 10 ml:n ruiskuun 0,25 ml (1 mg) vaiheessa 3) valmisteltua käyttökuntoon saatettua liuosta ja 9,75 ml natriumkloridi-injektiooliuosta (9 mg/ml, 0,9 %).
 - Laske tilavuus (ml), joka tarvitaan, jotta saadaan potilaan annos (mg).
Esimerkki: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Laimennusohjeet, kun kokonaistilavuus on 5–20 ml ja laimentamisessa käytetään ruiskua:
 - Ruiskuta tarvittava tilavuus käyttökuntoon saatettua liuosta hitaasti tyhjän ruiskun sisäseinämää pitkin.
 - Lisää hitaasti natriumkloridi-injektiooliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) määrä, jolla saavutetaan tarvittava infuusionesteen kokonaistilavuus (vältä vaahdon muodostumista ruiskuun).
- Laimennusohjeet, kun kokonaistilavuus on ≥ 50 ml ja laimentamisessa käytetään infuusiopussia:
 - Tyhjä infuusiopussi:
 - Ruiskuta tarvittava tilavuus vaiheessa 3) valmisteltua käyttökuntoon saatettua liuosta hitaasti steriiliin sopivan kokoiseen infuusiopussiin.
 - Lisää hitaasti natriumkloridi-injektiooliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) määrä, jolla saavutetaan tarvittava infuusionesteen kokonaistilavuus (vältä vaahdon muodostumista pussiin).

- Esitötetty infuusiopussi:
 - o Vedä natriumkloridi-injektioliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %) esitötetystä infuusiopussista fysiologista keittosuolaliuosta määrä, jolla saavutetaan taulukossa 12 ilmoitettu lopullinen tilavuus.
 - o Lisää tarvittava tilavuus vaiheessa 3) valmisteltua käyttökuntoon saatettua liuosta hitaasti infuusiopussiin (välttä vaahdon muodostumista pussiin).
- 7) Käänteile ruiskua tai infuusiopussia varovasti, jotta sen sisältö sekoittuu. Älä ravista. Kyseessä on proteiiniliuos, joten laimentamisen jälkeen esiintyy silloin tällöin lievää flokkulaatiota (joka on kuvattu ohuiden, läpikuultavien kuitujen muodostumiseksi).
- 8) Laimennettu liuos on suodatettava antamisen yhteydessä kiinteän (in-line), niukasti proteiineja sitovan 0,2 µm:n suodattimen läpi.
- 9) Infuusion päätyttyä infuusiolinja huuhdellaan natriumkloridi-injektioliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %) käyttäen samaa infuusionopeutta kuin infuusion viimeisessä vaiheessa.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.6.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Xenpozyme-valmisteen markkinoilletuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, kuten käytettävistä viestintävälineistä, jakelutavoista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä asioista.

Koulutusohjelman avulla pyritään minimoimaan tietyt turvallisuusongelmat.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Xenpozyme on markkinoilla, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla / potilaita hoitavilla henkilöillä, joiden odotetaan määräävän, toimittavan tai käyttävän Xenpozyme-valmistetta, on mahdollisuus tutustua seuraavaan ammatillisten tahojen kautta toimitettavaan koulutuspakettiin tai heille toimitetaan kyseinen koulutuspaketti:

- Koulutusmateriaalit terveydenhuollon ammattilaisille
- Koulutusmateriaalit potilaille / potilaita hoitaville henkilöille

1. Koulutusmateriaalit terveydenhuollon ammattilaisille:

1.1. Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu opas koti-infuusiohoitoa antaville terveydenhuollon ammattilaisille, kuten sairaanhoitajille:

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu opas sisältää seuraavat keskeiset seikat:

- Etusivulla yhteystiedot, joilla lääkkeen määränneeseen / hoitavaan lääkäriin/keskukseen saa yhteyden milloin tahansa.
- Muistutus, että ennen hoidon aloittamista on tutustuttava valmisteyhteenvedoon.
- Jotta lukija saa varmasti tietoa immunogeenisuuden riskistä, seurannasta ja hoidosta, oppaassa on seuraavat tiedot:
 - Vaatimukset siitä, että koti-infuusion antavat terveydenhuollon ammattilaiset / sairaanhoitajat ovat saaneet koulutuksen hätätoimenpiteitä varten ja että heillä on saatavilla elvytysvälineet ennen hoidon aloittamista.
 - Tietoa infuusioon liittyvien reaktioiden, vaikean yliherkkyyden ja anafylaksin oireista ja merkeistä sekä mahdollisten haittavaikutusten edellyttämistä suositeltavista hoitotoimista.
 - Muistutus siitä, että annetaan vain hoitavan lääkärin / lääkkeen määränneen lääkärin antaman määräyksen mukaisia ylläpitoannoksia (mg/kg).
- Kehotus ottaa yhteys lääkkeen määränneeseen lääkäriin / hoitavaan lääkäriin, jos potilaalla ilmenee infuusioon liittyvien reaktioiden, yliherkkyyden tai anafylaksin oireita tai merkkejä tai jos yksi tai useampia potilaan infuusioista jää antamatta tai viivästyy.
- Potilaan tutkiminen ennen infuusion antamista kotona.
- Koti-infuusioihin liittyvät vaatimukset ja järjestelyt, mukaan lukien välineet, esilääkitys ja hoidot hätätilanteessa.
- Yksityiskohtaiset tiedot ja ohjeet valmisteen valmistelusta, käyttökuntoon saattamisesta, laimennuksesta ja annosta lääkitysvirheiden riskin minimoimiseksi. Infuusioliuoksen valmisteluun tarkoitettu laskentamalli, joka perustuu potilaalle määrättyyn ylläpitoannokseen ja potilaan painoon, sekä laskelman ja infuusiopäivämäärän kirjaamista koskevat ohjeet.
- Laskentamallia voidaan käyttää pohjana, kun infuusioiden tiedot kirjataan potilaan potilasasiakirjoihin.
- Muistutus, että on tarkistettava, tarvitaanko lisätarvikkeita.

2. Koulutusmateriaalit potilaille:

2.1 Potilaskortti potilaille / potilaita hoitaville henkilöille

Potilaskortti sisältää seuraavat seikat:

- Potilaille / potilaita hoitaville henkilöille suunnattu kehoitus, että on hakeuduttava kiireellisesti lääkärin hoitoon, jos mitä tahansa kortissa mainittuja infuusioon liittyvien reaktioiden, vaikean yliherkkyyden tai anafylaksin oireita tai merkkejä ilmenee tai ne pahenevat infuusion aikana tai

sen jälkeen, sekä maininta siitä, että tapahtumasta on ilmoitettava hoitavalle / lääkkeen määränneelle lääkärille.

- Yhteystiedot, joilla lääkkeen määränneeseen / hoitavaan lääkäriin/keskukseen saa yhteyden milloin tahansa.
- Muistutus, että naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on keskusteltava lääkkeen määränneen / hoitavan lääkärin kanssa tehokkaiden ehkäisykeinojen tarpeesta hoidon aikana ja 14 päivän aikana viimeisen annoksen saamisen jälkeen, jos Xenpozyme-hoito lopetetaan.
- Muistutus, että naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on otettava yhteys lääkkeen määränneeseen / hoitavaan lääkäriin, jos he epäilevät olevansa raskaana tai suunnittelevat raskautta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xenpozyme 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
olipudaasi alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 4 mg olupudaasi alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet:
L-metioniini
Dinatriumfosfaattiheptahydraatti
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Sakkarosi
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo
5 injektiopulloa
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kerta-antoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Käyttökuntoon saatettuna ja laimennettuna laskimoon.

Lisätietoa: skannaa QR-koodi tai käy osoitteessa www.xenpozyme.info.sanofi

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1659/005 1 injektiopullo
EU/1/22/1659/006 5 injektiopulloa
EU/1/22/1659/007 10 injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xenpozyme 4 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
olipudaasi alfa
i.v. käyttökuuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4 mg

6. MUUTA

Sanofi B.V.-NL

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xenpozyme 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
olipudaasi alfa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 20 mg olipudaasi alfaa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet:
L-metioniini
Dinatriumfosfaattiheptahydraatti
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Sakkarosi
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo
5 injektiopulloa
10 injektiopulloa
25 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kerta-antoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Käyttökuntoon saatettuna ja laimennettuna laskimoon.

Lisätieto: skannaa QR-koodi tai käy osoitteessa www.xenpozyme.info.sanofi

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xenpozyme 20 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten
olipudaasi alfa
i.v. käyttöön saattamisen ja laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 mg

6. MUUTA

Sanofi B.V.-NL

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xenpozyme 4 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Xenpozyme 20 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
olipudaasi alfa

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xenpozyme on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Xenpozyme-valmistetta
3. Miten Xenpozyme-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xenpozyme-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xenpozyme on ja mihin sitä käytetään

Mitä Xenpozyme on

Xenpozyme sisältää olipudaasi alfa -nimistä entsyymiä.

Mihin Xenpozyme-valmistetta käytetään

Xenpozyme-valmistetta käytetään erään perinnöllisen sairauden eli happaman sfingomyelinaasin puutoksen hoitoon. Sitä käytetään happaman sfingomyelinaasin puutoksen tyyppiä A/B tai tyyppiä B sairastaville lapsille ja aikuisille taudin sellaisten merkkien ja oireiden hoitoon, jotka eivät liity aivoihin.

Miten Xenpozyme vaikuttaa

Happaman sfingomyelinaasin puutosta sairastavien potilaiden elimistössä ei ole normaalisti toimivaa hapanta sfingomyelinaasia, joka on eräs entsyymi. Tällöin elimistöön kertyy sfingomyeliini-nimistä ainetta, joka vahingoittaa eri elimiä, kuten pernaa, maksaa, sydäntä, keuhkoja ja verta. Olipudaasi alfa vaikuttaa samalla tavalla kuin luonnollinen entsyymi vaikuttaisi ja korvaa siten entsyymin toiminnan, mikä vähentää sfingomyeliinin kertymistä elimiin ja hoitaa taudin merkkejä ja oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Xenpozyme-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Xenpozyme-valmistetta

- jos sinulla on ilmennyt hengenvaarallinen allerginen (anafylaktinen) reaktio olipudaasi alfalle (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet” jäljempänä) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Hoidon haittavaikutuksena saattaa ilmetä infuusioon liittyviä reaktioita, joita lääkkeen antaminen infuusiona (tiputuksena) voi aiheuttaa. Niitä saattaa ilmetä Xenpozyme-valmisteen antamisen aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta.

Niihin voi kuulua allergisia reaktioita (ks. kohta 4) ja oireita, joita voivat olla esimerkiksi päänsärky, paukamainen, kutiava ihottuma (nokkosihottuma), kuume, pahoinvointi, oksentelu ja ihon kutina.

Jos epäilet, että sinulla on infuusion liittyvä reaktio, **kerro heti asiasta lääkärille.**

Jos sinulla ilmenee infuusion aikana vaikea allerginen reaktio, lääkäri lopettaa infuusion ja antaa asianmukaista hoitoa. Lääkäri arvioi Xenpozyme-hoitosi jatkamiseen liittyvät riskit ja hyödyt.

Jos sinulla ilmenee lievä tai keskivaikea infuusion liittyvä reaktio, lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa tilapäisesti keskeyttää infuusion, hidastaa infuusionopeutta ja/tai pienentää annosta.

Lääkäri saattaa (tai on saattanut etukäteen) myös antaa sinulle muita lääkkeitä allergisten reaktioiden ehkäisemiseen tai hoitoon.

Lääkäri määrää sinulle verikokeita maksan toiminnan tarkistamiseksi (maksaehtymiarvoja mittaamalla) ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin annoksen muuttamisen aikana (ks. kohta 3).

Muut lääkevalmisteet ja Xenpozyme

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Xenpozyme-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kokemusta. Raskauden aikana käytetty Xenpozyme saattaa aiheuttaa haittaa sikiölle. Xenpozyme-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Xenpozyme-hoidon aikana ja 14 päivän ajan viimeisen annoksen saamisen jälkeen, jos Xenpozyme-hoito lopetetaan.

Ei tiedetä, erittykö Xenpozyme ihmisen rintamaitoon. Xenpozyme-valmistetta on todettu eläinten maidossa. Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Lääkäri auttaa sinua päättämään, lopetatko imetyksen vai lopetatko Xenpozyme-hoidon, kun otetaan huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Xenpozyme-hoidon hyödyt äidille.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xenpozyme-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, sillä hoidon yhteydessä voi esiintyä verenpaineen laskua (joka voi aiheuttaa pyöräytystä).

Xenpozyme sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,60 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 4 mg:n injektiopullo tai 3,02 mg natriumia per 20 mg:n injektiopullo. Tämä vastaa 0,03 %:a tai 0,15 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle tai nuorelle ja enintään 0,08 %:a tai enintään 0,38 %:a natriumin hyväksyttävästä enimmäisvuorokausiannoksesta alle 16 vuoden ikäiselle lapselle.

3. Miten Xenpozyme-valmistetta annetaan

Xenpozyme-valmiste annetaan sinulle tiputuksena (infuusiona), ja sen antamista valvoo terveydenhuollon ammattilainen, joka on perehtynyt happaman sfingomyelinaasin puutoksen tai muiden aineenvaihduntasairauksien hoitoon.

Sinulle annettava annos perustuu painoosi, ja annokset annetaan sinulle kahden viikon välein. Hoito aloitetaan pienellä lääkemannoksella, jota suurennetaan vähitellen.

Infuusio kestää yleensä noin 3–4 tuntia, mutta sen kesto voi olla lääkärin harkinnan mukaan myös tätä lyhyempi tai pidempi. Infuusion kesto voi olla lyhyempi vaiheessa, jossa annostasi suurennetaan.

Aikuiset potilaat

Xenpozyme-valmisteen suositeltu aloitusannos on 0,1 mg painokiloa kohti. Annosta suurennetaan suunnitellusti kunkin myöhemmän annoksen yhteydessä, kunnes saavutetaan suositeltu annos eli 3 mg painokiloa kohti kahden viikon välein. Suositeltu annos saavutetaan yleensä enintään 14 viikon kuluessa, mutta lääkärin harkinnan mukaan aika saattaa olla myös tätä pidempi.

Lapset

Xenpozyme-valmisteen suositeltu aloitusannos on 0,03 mg painokiloa kohti. Myöhempiä annoksia suurennetaan suunnitellusti, kunnes käytössä on suositeltu annos eli 3 mg painokiloa kohti kahden viikon välein. Suositeltu annos saavutetaan yleensä enintään 16 viikon kuluessa, mutta lääkärin harkinnan mukaan aika saattaa olla myös tätä pidempi.

Koti-infuusio

Lääkäri saattaa harkita Xenpozyme-infusioiden antoa kotonasi, jos annoksesi on vakaa ja siedät infuusiot hyvin. Koti-infuusiohoitoon siirtymisestä päätetään hoitavan lääkärin tekemän arvioinnin jälkeen ja hänen suosituksensa perusteella. Jos sinulla ilmenee haittavaikutus Xenpozyme-infuusion aikana, koti-infusiota antava henkilö voi lopettaa infuusion ja aloittaa asianmukaisen hoidon.

Käyttöohjeet

Xenpozyme annetaan infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Se toimitetaan kuiva-aineena, joka sekoitetaan steriiliin veteen ennen antamista.

Jos saat enemmän Xenpozyme-valmistettä kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteys lääkäriin, jos epäilet, että infuusiiosi on jollakin tavalla tavanomaisesta poikkeava. Terveystieteiden ammattilainen antaa Xenpozyme-valmisteen, joten yliannostus ei ole todennäköinen.

Jos Xenpozyme-infuusio jää antamatta

On tärkeää, että saat infuusion kahden viikon välein. Infuusion katsotaan jääneen antamatta, jos sitä ei anneta 3 vuorokauden kuluessa suunnitellusta infuusiopäivästä. Antamatta jääneiden annosten määrän perusteella lääkäri saattaa todeta, että hoito täytyy aloittaa uudestaan pienemmällä annoksella.

Jos infuusio jää antamatta tai et pääse sovitulle käynnille, ota heti yhteys lääkäriin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Potilailla on havaittu infuusioon liittyviä reaktioita lääkkeen antamisen aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta.

Vakavimpia haittavaikutuksia voivat olla äkilliset vaikeat allergiset reaktiot, paukamainen, kutiava ihottuma (nokkosihottuma), ihottuma, suurentuneet maksaentsyymiarvot ja epäsäännöllinen sydämen syke.

Sinun täytyy kertoa heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu infuusioon liittyvä reaktio tai allerginen reaktio.

Jos sinulla on infuusioon liittyvä reaktio, sinulle saatetaan antaa muita lääkkeitä tulevien reaktioiden hoitamiseksi tai ehkäisemiseksi. Jos infuusioreaktio on vaikea, lääkäri saattaa lopettaa Xenpozyme-infuusion ja aloittaa asianmukaisen hoidon.

Hyvin yleiset (saattaa ilmetä yli 1 henkilöllä kymmenestä):

- päänsärky
- kuume – kohonnut ruumiinlämpö
- paukamainen, kutiava ihottuma (nokkosihottuma)

- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskipu
- ihon kutina
- suurentunut tulos tulehdukseen liittyvässä verikokeessa.

Yleiset (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä):

- ihottuma (erityyppiset ihottumat, joihin liittyy joskus kutinaa)
- ylävatsakipu
- uupumus
- poikkeavat tulokset maksan toimintaan liittyvissä verikokeissa
- ripuli
- ihon punoitus
- nivelkipu
- selkäkipu
- vilunväristykset
- hengitysvaikeudet
- vatsavaivat
- luukipu
- kipu
- matala verenpaine
- voimakas syke, joka saattaa olla nopea tai epäsäännöllinen
- nopea syke
- kipu maksassa
- vaikeat allergiset reaktiot
- kuumotus
- kurkun ja kurkunpään ärsytys
- kiristävä tuntemus kurkussa ja kurkun turvotus
- hengityksen vinkuminen
- ihomuutokset (kuten kiinteät koholla olevat tai punoittavat litteät muutokset)
- nopeasti kehittyvä turvotus ihon alla esimerkiksi kasvoissa, kurkussa ja ylä- ja alaraajoissa; tämä voi olla hengenvaarallista, jos kurkun turvotus tukkii hengitystiet
- mahakipu
- silmien kutina tai punoitus
- epämiellyttävä tuntemus silmässä
- heikotus
- poikkeava tulos tulehdukseen liittyvässä verikokeessa
- kanyylikohdan reaktiot, kuten kipu, kutina tai turvotus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xenpozyme-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Xenpozyme-valmistetta etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Suositteluaan käytettäväksi välittömästi laimentamisen jälkeen.

Jos käyttökuntoon saatettua liuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Laimentamisen jälkeen liuosta voidaan säilyttää enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa ja sen jälkeen 12 tuntia (infuusioaika mukaan lukien) huoneenlämmössä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä lääkäriltä tai sairaanhoitajalta. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xenpozyme sisältää

- Vaikuttava aine on olipudaasi alfa. Yksi injektiopullo sisältää 4 mg tai 20 mg olipudaasi alfaa.
 - Muut aineet ovat
 - L-metioniini
 - dinatriumfosfaattiheptahydraatti
 - natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
 - sakkaroosi.
- ks. kohta 2, Xenpozyme sisältää natriumia

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Xenpozyme on kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, injektiopullossa (4 mg tai 20 mg / injektiopullo).

Kuiva-aine on valkoista tai luonnonvalkoista kylmäkuivattua jauhetta.

Steriiliin veteen sekoitettuna se muodostaa kirkkaan, värittömän liuoksen. Liuos on laimennettava edelleen ennen infuusiota.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkauseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla ja sivustolla www.xenpozyme.info.sanofi. Siihen voi myös tutustua skannaamalla älypuhelimella alla olevan QR-koodin (joka on painettu myös ulkopakkaukseen).

<QR-koodin paikka>

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Annettavan liuoksen valmistelu

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, on saatettava käyttökuntoon injektioneiteisiin käytettävällä steriilillä vedellä, laimennettava natriumkloridi-injektioliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %) ja annettava sitten infuusiona laskimoon.

Käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen on toteutettava aseptisissä olosuhteissa. Suodatuslaitteita ei saa käyttää missään vaiheessa infuusioliuoksen valmistelun aikana. Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen aikana on vältettävä vaahdon muodostumista.

- 1) Määritä käyttökuntoon saatettavien injektioipullojen määrä kyseessä olevan potilaan painon ja hänelle määrätyn annoksen mukaan.
Potilaan paino (kg) × annos (mg/kg) = potilaan annos (mg). Esimerkiksi 20 mg:n injektioipulloja käytettäessä potilaan annos (mg) jaettuna 20 mg:lla/injektioipullo = käyttökuntoon saatettavien injektioipullojen määrä. Jos injektioipullojen määrä ei ole kokonaisluku, pyöristä seuraavaan kokonaislukuun.
- 2) Ota tarvittava määrä injektioipulloja jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöön noin 20–30 minuutin aikana.
- 3) Saata kunkin injektioipullon sisältö käyttökuntoon ruiskuttamalla
4 mg:n injektioipulloon 1,1 ml injektioneiteisiin käytettävää steriiliä vettä
20 mg:n injektioipulloon 5,1 ml injektioneiteisiin käytettävää steriiliä vettä
hitaasti, pisara kerrallaan injektioipullon sisäseinämää pitkin.
- 4) Kallistele ja pyörittele jokaista injektioipulloa varovasti. Jokaiseen injektioipulloon muodostuu kirkas, väritön liuos, jonka pitoisuus on 4 mg/ml.
- 5) Tarkista injektioipulloissa oleva käyttökuntoon saatettu liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Xenpozyme-liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä. Jos injektioipullossa on läpinäkymättömiä hiukkasia tai värimuutoksia, sitä ei saa käyttää.
- 6) Vedä asianmukaisesta määrästä injektioipulloja sellainen tilavuus käyttökuntoon saatettua liuosta, joka vastaa potilaalle määrättyä annosta, ja laimenna natriumkloridi-injektioliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %) ruiskussa tai infuusiopussissa infuusionesteen tilavuuden mukaan (ks. taulukko 1, suositeltu infuusionesteen kokonaistilavuus potilaan iän ja/tai painon mukaan).

Taulukko 1: Suositellut infuusiotilavuudet

	Paino ≥ 3 kg – < 10 kg	Paino ≥ 10 kg – < 20 kg	Paino ≥ 20 kg (< 18-vuotiaat pediatriset potilaat)	Aikuiset potilaat (≥ 18-vuotiaat)
Annos (mg/kg)	Infuusionesteen kokonaistilavuus (ml)	Infuusionesteen kokonaistilavuus (ml)	Infuusionesteen kokonaistilavuus (ml)	Infuusionesteen kokonaistilavuus (ml)
0,03	Tilavuus vaihtelee painon mukaan	Tilavuus vaihtelee painon mukaan	5	ei oleellinen
0,1	Tilavuus vaihtelee painon mukaan	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

- Jos infuusionesteen lopullinen tilavuus vaihtelee pediatriisilla potilailla potilaan painon mukaan (ks. taulukko 1):
 - Valmistele infuusioliuos, jonka pitoisuus on 0,1 mg/ml, ottamalla tyhjään 10 ml:n ruiskuun 0,25 ml (1 mg) vaiheessa 3) valmisteltua käyttökuntoon saatettua liuosta ja 9,75 ml natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %).
 - Laske tilavuus (ml), joka tarvitaan, jotta saadaan potilaan annos (mg).
Esimerkki: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
 - Laimennusohjeet, kun kokonaistilavuus on 5–20 ml ja laimentamisessa käytetään ruiskua:
 - Ruiskuta tarvittava tilavuus käyttökuntoon saatettua liuosta hitaasti tyhjän ruiskun sisäseinämään.
 - Lisää hitaasti natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) määrä, jolla saavutetaan tarvittava infuusionesteen kokonaistilavuus (vältä vaahdon muodostumista ruiskuun).
 - Laimennusohjeet, kun kokonaistilavuus on ≥ 50 ml ja laimentamisessa käytetään infuusiopussia:
 - Tyhjä infuusiopussi:
 - Ruiskuta tarvittava tilavuus vaiheessa 3) valmisteltua käyttökuntoon saatettua liuosta hitaasti steriiliin sopivan kokoiseen infuusiopussiin.
 - Lisää hitaasti natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) määrä, jolla saavutetaan tarvittava infuusionesteen kokonaistilavuus (vältä vaahdon muodostumista pussiin).
 - Esitötetty infuusiopussi:
 - Vedä natriumkloridi-injektioliuksella (9 mg/ml, 0,9 %) esitötetystä infuusiopussista fysiologista keittosuolaliuosta määrä, jolla saavutetaan taulukossa 1 ilmoitettu lopullinen tilavuus.
 - Lisää tarvittava tilavuus vaiheessa 3) valmisteltua käyttökuntoon saatettua liuosta hitaasti infuusiopussiin (vältä vaahdon muodostumista pussiin).
- 7) Käänteile ruiskua tai infuusiopussia varovasti, jotta sen sisältö sekoittuu. Älä ravista. Kyseessä on proteiiniliuos, joten laimentamisen jälkeen esiintyy silloin tällöin lievää flokkulaatiota (joka on kuvattu ohuiden, läpikuultavien kuitujen muodostumiseksi).
 - 8) Laimennettu liuos on suodatettava antamisen yhteydessä kiinteän (in-line), niukasti proteiineja sitovan 0,2 μm :n suodattimen läpi.
 - 9) Infuusion päätyttyä infuusiolinja huuhdellaan natriumkloridi-injektioliuksella (9 mg/ml, 0,9 %) käyttäen samaa infuusionopeutta kuin infuusion viimeisessä vaiheessa.