

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xenpozyme 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Injekciós üvegenként 20 mg alfa-olipudázt* tartalmaz.

Feloldás után 4 mg alfa-olipudázt tartalmaz milliliterenként. A beadás előtt az injekciós üveg tartalmát tovább kell hígítani (lásd 6.6 pont).

*Az alfa-olipudáz egy rekombináns humán savas szfingomielináz, amit kínai hörcsög petefészek (chinese hamster ovary, CHO) sejtvonalban termeltetnek, rekombináns DNS technológiával.

Ismert hatású segédanyag:

3,02 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (koncentrátumhoz való por).
Fehér-törtfehér színű liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xenpozyme enzimpótló terápiaként javallott a savas szfingomielináz-hiány (ASMD) A/B- és B-típusának nem központi idegrendszeri tüneteinek kezelésére, gyermekeknél és felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Xenpozyme-kezelést az ASMD vagy egyéb öröklődő metabolikus betegségek kezelésében jártas orvosnak kell felügyelnie. A Xenpozyme infúzió akkor adható be, ha megfelelő orvosi támogatás áll a kezelőorvos rendelkezésére az esetlegesen előforduló, súlyos mellékhatások, például a súlyos szisztémás túlérzékenységi reakciók kezelésére.

Adagolás

A felhalmozódott szfingomielin (SM) alfa-olipudáz általi gyors metabolizmusa során proinflammatorikus bomlástermékek keletkeznek, ami infúziós reakciókat és/vagy átmeneti májenzimszint emelkedést eredményezhet. A dózis fokozatos emelésével minimalizálható a felsorolt mellékhatások többségének a megjelenése (lásd 5.3 pont).

A Xenpozyme dózisát a legfeljebb 30-as testtömegindexű (body mass index, BMI) betegeknek a tényleges testtömeg, a 30 feletti BMI-értékű betegeknek pedig az optimális testtömeg alapján kell meghatározni (lásd a 30 feletti BMI-értékű betegekre vonatkozó pontot).

Felnőttek

A dózis fokozatos emelése

A Xenpozyme ajánlott kezdődózisa felnőtteknél 0,1 mg/ttkg* (további információkat lásd a kihagyott adag alpontban), ezután a dózist fokozatosan emelni kell az 1. táblázatban látható dózisémelési rendnek megfelelően:

1. táblázat: A dózis fokozatos emelése felnőtteknél

Felnőttek (18 éves vagy idősebb)	
1. dózis (1. nap/0. hét)	0,1 mg/ttkg*
2. dózis (2. hét)	0,3 mg/ttkg*
3. dózis (4. hét)	0,3 mg/ttkg*
4. dózis (6. hét)	0,6 mg/ttkg*
5. dózis (8. hét)	0,6 mg/ttkg*
6. dózis (10. hét)	1 mg/ttkg*
7. dózis (12. hét)	2 mg/ttkg*
8. dózis (14. hét)	3 mg/ttkg*(ajánlott fenntartó dózis)

*A legfeljebb 30-as BMI értékű betegeknek a tényleges testtömeg alapján kell számolni. A 30 feletti BMI-értékű betegeknek az optimális testtömeg alapján kell számolni, az alábbiak szerint.

Fenntartó dózis

A Xenpozyme ajánlott fenntartó dózisa 2 hetente 3 mg/ttkg*.

*A legfeljebb 30-as BMI-értékű betegeknek a tényleges testtömeg alapján kell számolni. A 30 feletti BMI-értékű betegeknek az optimális testtömeg alapján kell számolni, az alábbiak szerint.

Gyermekek és serdülők

A dózis fokozatos emelése

A Xenpozyme ajánlott kezdődózisa gyermekeknek és serdülőknek 0,03 mg/ttkg*, ezután a dózist fokozatosan emelni kell a 2. táblázatban látható dózisémelési rendnek megfelelően:

2. táblázat: A dózis fokozatos emelése gyermekeknek

Gyermekek és serdülők (0-tól a betöltött 18 éves korig)	
1. dózis (1. nap/0. hét)	0,03 mg/ttkg*
2. dózis (2. hét)	0,1 mg/ttkg*
3. dózis (4. hét)	0,3 mg/ttkg*
4. dózis (6. hét)	0,3 mg/ttkg*
5. dózis (8. hét)	0,6 mg/ttkg*
6. dózis (10. hét)	0,6 mg/ttkg*
7. dózis (12. hét)	1 mg/ttkg*
8. dózis (14. hét)	2 mg/ttkg*
9. dózis (16. hét)	3 mg/ttkg*(ajánlott fenntartó dózis)

*A legfeljebb 30-as BMI-értékű betegeknek a tényleges testtömeg alapján kell számolni. A 30 feletti BMI-értékű betegeknek az optimális testtömeg alapján kell számolni, az alábbiak szerint.

Fenntartó dózis

A Xenpozyme ajánlott fenntartó dózisa kéthetente 3 mg/kg*.

*A legfeljebb 30 BMI értékű betegeknek a tényleges testtömeg alapján kell számolni.

*A 30 feletti BMI-értékű betegeknek az optimális testtömeg alapján kell számolni, az alábbiak szerint.

30 feletti BMI-értékű betegek

30 feletti testtömeg indexű (body mass index, BMI) felnőtt és gyermek és serdülő betegeknek a Xenpozyme dózisszámításhoz (a fokozatos dózisemelésnél és a fenntartó dózisonál is) használt testtömeget az alábbiak szerint kell megbecsülni.

Dózisszámításhoz használt testtömeg (kg)=30 × (tényleges testmagasság méterben mérve)²

Példa:

A beteg BMI-értéke: 38

testtömege: 110 kg

testmagassága: 1,7 m

A beadandó dózis kiszámításához használandó testtömeg: $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg

Kimaradt dózis

A dózis akkor tekinthető kimaradtnak, ha a tervezett dátum után 3 napon belül nem adják be. A kimaradt Xenpozyme dózis után, a következő infúziót a lentieknek megfelelően, a lehető leghamarabb be kell adni. Ezután, az adagolást a tervezett módon, az utolsó beadás után 2 hetente kell folytatni.

A dózis fokozatos emelésekor

- Ha kimaradt 1 infúzió: a legutóbbi, még tolerált dózist kell beadni; ezután a dózis ismét fokozatosan emelhető a felnőttekre (1. táblázat) vagy a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó kezelési protokoll alapján (2. táblázat).
- Ha 2 egymást követő infúzió maradt ki: a legutóbbi, még tolerált dózisonál 1 szinttel kisebb (de legalább 0,3 mg/ttkg) dózist kell beadni; ezután a dózis ismét fokozatosan emelhető az 1. táblázat alapján.
- Ha 3 vagy több, egymást követő infúzió maradt ki: a dózis fokozatos emelését 0,3 mg/ttkg dózistól kell folytatni az 1. vagy a 2. táblázat alapján.

Ha a kimaradt dózist követően a beadandó adag 0,3 vagy 0,6 mg/ttkg, akkor ezt a dózist meg kell ismételni az 1. és a 2. táblázat alapján.

Fenntartó kezelés alatt

- Ha 1 fenntartó dózis kimaradt: a fenntartó dózist kell beadni és a kezelési rendet ennek megfelelően módosítani kell.
- Ha 2 egymást követő fenntartó dózis maradt ki: 1, a fenntartó dózisonál kisebb dózist (pl. 2 mg/ttkg) kell beadni. Ezután a további, fenntartó dózisokat (3 mg/ttkg) kéthetente kell beadni.
- Ha 3 vagy több egymást követő, fenntartó dózis maradt ki: a dózis fokozatos emelését 0,3 mg/ttkg dózistól kell folytatni az 1. vagy a 2. táblázat alapján.

A transzamináz-szintek ellenőrzése

A kezelés megkezdése előtt és minden dózisemelés során ellenőrizni kell a transzamináz (glutámát-piruvát-transzamináz, GPT és glutámát-oxálacetát-transzamináz, GOT) szinteket (lásd 4.4 pont). Ha az aktuális infúzió előtt mért transzamináz-szint a kiindulási értékhez képest emelkedett és a normálérték felső határának (upper limit of normal, ULN) több mint kétszerese, akkor a Xenpozyme adagja módosítható (megismételhető a legutóbbi dózis vagy csökkenthető az adag) vagy a kezelés átmenetileg leállítható a transzaminázszint-emelkedés mértékének függvényében. Ha a betegnél dózismódosításra van szükség vagy le kell állítani a kezelést, akkor a kezelés újraindításakor az adagolás fokozatos emelését a felnőtteknél az 1. a gyermekeknél és serdülőknél pedig a 2. táblázatnak, és a kimaradt dózisokra vonatkozó ajánlásoknak (lásd „kimaradt dózis” pont) megfelelően kell végezni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség a dózis módosítására 65 évnél idősebb betegeknek (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség a dózis módosítására májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség a dózis módosítására vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Xenpozyme kizárólag intravénásan alkalmazható. Az infúziókat lehetőleg infúziós pumpában kell beadni és a dózist fokozatosan kell emelni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A feloldás és a hígítás után az oldatot intravénás infúzióban kell beadni. Az infúzió sebességét csak akkor szabad fokozatosan emelni, ha nem jelentkeznek infúziós reakciók (infúziós reakciók jelentkezése esetén lásd a 4.4 pontot). Az infúzió sebességét és időtartamát (+/-5 perc) minden lépésre vonatkozóan lásd a 3. és 4. táblázatban.

3. táblázat: Az infúzió sebessége és időtartama felnőtteknél

Dózis (mg/ttkg)	Infúzió sebessége Infúzió időtartama				Infúzió hozzávetőleges időtartama
	1. lépés	2. lépés	3. lépés	4. lépés	
0,1	20 ml/h 20 percen keresztül	60 ml/h 15 percen keresztül	NA	NA	35 perc
0,3–3	3,33 ml/h 20 percen keresztül	10 ml/h 20 percen keresztül	20 ml/h 20 percen keresztül	33,33 ml/h 160 percen keresztül	220 perc

NA: Nem értelmezhető (Not applicable)

4. táblázat: Az infúzió sebessége és időtartama gyermekeknél és serdülőknél

Dózis (mg/ttkg)	Infúzió sebessége Infúzió időtartama				Infúzió hozzávetőleges időtartama
	1. lépés	2. lépés	3. lépés	4. lépés	
0,03	0,1 mg/ttkg/h az infúzió teljes időtartama alatt	NA	NA	NA	18 perc
0,1	0,1 mg/ttkg/h 20 percen keresztül	0,3 mg/ttkg/h a beadás végéig	NA	NA	35 perc
0,3	0,1 mg/ttkg/h 20 percen keresztül	0,3 mg/ttkg/h 20 percen keresztül	0,6 mg/ttkg/h a beadás végéig	NA	60 perc
0,6	0,1 mg/kg/h 20 percen keresztül	0,3 mg/kg/h 20 percen keresztül	0,6 mg/ttkg/h 20 percen keresztül	1 mg/ttkg/h a beadás végéig	80 perc
1					100 perc
2					160 perc
3					220 perc

NA: Nem értelmezhető (Not applicable)

Az infúziós reakciók jeleit és tüneteit, azaz a fejfájást, az urticariát, a lázat, hányingert és a hányást, valamint a túlérzékenység egyéb jeleit és tüneteit figyelni kell az infúzió beadása alatt. A tünetek

súlyosságának függvényében az infúzió sebessége lassítható, a beadás felfüggeszthető vagy leállítható és szükség szerint megfelelő orvosi kezelés kezdeményezhető.

Súlyos túlérzékenység és/vagy anafilaxiás reakció jelentkezése esetén Xenpozyme-kezelést azonnal le kell állítani (lásd 4.4 pont).

A beadás befejeztével (ha kiürült a fecskendő vagy az infúziós zsák) az infúziós szerelékét át kell öblíteni 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval az infúzió végén alkalmazott beadási sebességgel.

Fenntartó dózisok otthoni beadása

Az infúziót jól toleráló betegeknél megfontolható a fenntartó dózisok otthoni beadása egészségügyi szakember felügyelete mellett. Az infúzió otthoni beadásáról a felíró orvos értékelése és ajánlása után kell döntést hozni.

A Xenpozyme beadásakor megfelelő orvosi támogatásnak, ideértve a sürgősségi helyzetek ellátásában szakképzett személyzetet, azonnal rendelkezésre kell állnia. Ha anafilaxiás vagy egyéb akut reakció jelentkezik, a Xenpozyme infúziót azonnal le kell állítani, megfelelő kezelést kell kezdeményezni és orvosi felügyeletet kell keresni. Ha súlyos túlérzékenységi reakció jelentkezik, a további infúziókat csak olyan környezetben szabad beadni, ahol rendelkezésre állnak az újraélesztéshez szükséges eszközök. Az infúzió adagolásán és sebességén az otthoni beadás során kizárólag a felíró orvos felügyelete mellett szabad változtatni. Kimaradt dózis vagy elhalasztott beadás esetén fel kell venni a kapcsolatot a felíró orvossal.

4.3 Ellenjavallatok

Az alfa-olipudázzal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni életveszélyes túlérzékenység (anafilaxiás reakció) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

A vér-agy gáton való átjutása hiánya

Xenpozyme várhatóan nem jut át a vér-agy gáton és nem modulálja a betegség központi idegrendszeri megjelenési formáit.

Infúziós reakciók

A klinikai vizsgálatokban a Xenpozyme-mal kezelt betegek 58%-ánál jelentkeztek infúziós reakciók. Az infúziós reakciók közé tartoztak a túlérzékenységi reakciók és az akut fázis reakciók (lásd 4.8 pont). A leggyakoribb infúziós reakció a fejfájás, az urticaria, a láz, a hányinger és a hányás volt (lásd 4.8 pont). Az infúziós reakciók jellemzően a beadás során és azt követően 24 órán belül jelentkeztek.

Túlérzékenység/anafilaxia

Túlérzékenységi reakciókat, köztük anafilaxiát jelentettek a Xenpozyme-mal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatokban túlérzékenységi reakciók 7 felnőttél (17,5%) és 9 gyermeknél és serdülőnél (45%) jelentkeztek, ideértve 1, gyermek és serdülő betegnél jelentkezett anafilaxia esetet.

Kezelés

A betegeket az infúzió beadása során és azt követően pedig, a klinikai kép alapján meghatározott megfelelő ideig szoroson felügyelni kell. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenység/anafilaxia lehetséges tüneteiről és utasítani kell őket, hogy a tünetek megjelenése esetén azonnal forduljanak orvoshoz. Az infúziós reakciók kezelése a jelek és tünetek súlyosságától függ. Szükséges lehet a Xenpozyme infúzió átmeneti felfüggesztése, az infúzió sebességének csökkentése és/vagy megfelelő orvosi kezelés.

Súlyos túlérzékenység vagy anafilaxia jelentkezésekor a Xenpozyme-kezelést azonnal le kell állítani és megfelelő kezelést kell kezdeni. A klinikai vizsgálat során anafilaxián átesett betegeknél személyre szabott deszenzitizációt alkalmaztak, amely lehetővé tette a beteg számára, hogy az ajánlott fenntartó dózissal hosszú távon folytassa a Xenpozyme-kezelést. Anafilaxia vagy súlyos túlérzékenységi reakció után a felíró orvosnak értékelnie kell a Xenpozyme-kezelés újraindításának előnyeit és kockázatait. A Xenpozyme-kezelés anafilaxia utáni újraindításának mérlegelésekor a felíró orvosnak fel kell vennie kapcsolatot a Sanofi helyi képviselőjével és tanácsot kell kérnie az újraindítással kapcsolatban. Az ilyen betegeknél rendkívül körültekintően kell eljárni és a Xenpozyme-kezelés újraindításakor rendelkezésre kell állnia az újraélesztéshez szükséges megfelelő eszközöknek.

Enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciók jelentkezése esetén, az infúzió sebessége csökkenthető vagy az infúzió átmenetileg leállítható, az adott kezelés egyes lépéseinek hossza növelhető és/vagy a Xenpozyme dózisa csökkenthető. Ha a betegnél csökkenteni kell a dózist, akkor az adagolás fokozatos emelését a felnőtteknél az 1. a gyermekeknél és serdülőknél pedig a 2. táblázatnak megfelelően kell végezni (lásd 4.2 pont).

Az allergiás reakciók megelőzése vagy csökkentése érdekében a betegeknél antihisztamin, lázcsillapító és/vagy glükokortikoid premedikáció alkalmazható.

Immunogenitás

Kezeléssel összefüggő, gyógyszerelleni antitestek (antidrug antibodies, ADA) megjelenését jelentették a klinikai vizsgálatokban felnőtteknél, és gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.8 pont). Infúziós és túlérzékenységi reakciók a gyógyszerelleni antitestek termelődésétől függetlenül is jelentkezhetnek. Az infúziós és túlérzékenységi reakciók többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt és kezelhetőek voltak a szokásos klinikai gyakorlat szerint.

ADA IgE ellenanyagszint vizsgálat megfontolható azoknál a betegeknél, akiknél az alfa-olipudáz súlyos túlérzékenységi reakciókat váltott ki.

Bár a klinikai vizsgálatokban nem számoltak be a hatásosság csökkenéséről, a terápiás válasz csökkenése esetén megfontolható az ADA IgE ellenanyagszint vizsgálat elvégzése.

Transzamináz-szintek átmeneti emelkedése

A Xenpozyme dózisának fokozatos emelésekor a transzamináz-szintek (GPT vagy GOT) 24–48 órán belüli, átmeneti emelkedéséről számoltak be a klinikai vizsgálatok során (lásd 4.8 pont). Az emelkedett transzamináz szintek az infúzió következő tervezett beadása előtt általában visszatértek a Xenpozyme beadása előtt mért értékre.

A transzamináz-szintet (GPT vagy GOT) a Xenpozyme-kezelés megkezdése előtti 1 hónapban ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont). A dózis fokozatos emelésekor vagy a kimaradt dózist követő alkalmazáskor a transzamináz szinteket a Xenpozyme infúzió következő tervezett beadása előtti 72 órában ellenőrizni kell. Ha a kiinduláskor vagy az infúzió beadása előtt mért transzamináz-szint a normálérték felső határának (upper limit of normal, ULN) több mint kétszerese a dózis fokozatos emelésekor, akkor a transzamináz-szintet az infúzió utáni 72 órában is ellenőrizni kell. Ha az aktuális infúzió előtt mért transzamináz-szint a kiindulási értékhez képest emelkedett és a normálérték felső határának (upper limit of normal, ULN) több mint kétszerese, akkor a Xenpozyme adagja módosítható (megismételhető a legutóbbi dózis vagy csökkenthető az adag) vagy a kezelés átmenetileg leállítható a transzaminázszint-emelkedés mértékének függvényében (lásd 4.2 pont).

Az ajánlott fenntartó dózis elérésekor a transzamináz-szintek meghatározása a savas szfingomielináz-hiány rutin klinikai kezelésének részeként végezhető.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 3,02 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátrium bevitel 0,15%-ának felnőtteknél, és az elfogadható maximális napi nátrium bevitel $\leq 0,38\%$ -ának 16 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel az alfa-olipudáz egy rekombináns humán fehérje, citokróm P450 enzimrendszerrel való gyógyszerkölsönhatás nem várható.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az alfa-olipudáz terhes nőknél való alkalmazásával kapcsolatban nincsenek adatok. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A Xenpozyme alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt és fogamzásgátlást nem használó, fogamzóképes nőknél, kivéve, ha várható előny felülmúlja az esetleges kockázatot a magzatra nézve is.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az alfa-olipudáz kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az alfa-olipudáz állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Xenpozyme alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Az alfa-olipudáz férfi nemzőképességre és női termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat fertilitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mivel a klinikai vizsgálatok során hypotensiot jelentettek, a Xenpozyme kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

Xenpozyme-mal kezelt betegnél jelentett súlyos mellékhatások a következők voltak: egy extrasystole esemény 1 cardiomyopathiában szenvedő felnőtt betegnél (2,5%), és 1 gyermek és serdülőkorú betegnél (5%) jelentkező anafilaxiás reakció, urticaria, kiütés, túlérzékenység és emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint. A súlyos, túlérzékenységgel összefüggő infúziós reakciók incidenciája magasabb volt a gyermeknél és serdülőknél a felnőttekhez képest.

A leggyakoribb mellékhatások a fejfájás (31,7%), a láz (25%), az urticaria (21,7%), a hányinger (20%), a hányás (16,7%), a hasi fájdalom (15%), a myalgia (11,7%), a pruritus (10%) és az emelkedett C-reaktív protein-szint (10%) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Négy klinikai vizsgálat (1, felnőtteknél végzett toleranciavizsgálat; az ASCEND vizsgálat; az ASCEND-Peds vizsgálat; és 1, felnőtteknél és gyermekeknél és serdülőknél végzett kiterjesztett vizsgálat) összesített biztonságosági elemzése összesen 60 (40 felnőtt és 20 gyermek és serdülő), kéthetente legfeljebb 3 mg/ttkg Xenpozyme-mal kezelt beteg adatait foglalta magában.

A klinikai vizsgálatok összesített elemzésében jelentett mellékhatásokat az 5. táblázat szervrendszer és gyakoriság szerint ismerteti a következő kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

5. táblázat: A klinikai vizsgálatok összesített elemzésében jelentett mellékhatások Xenpozyme-mal kezelt betegeknél

Szervrendszer	Gyakoriság	
	Nagyon gyakori	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Anafilaxia és túlérzékenység
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		A szem hyperaemiája, kellemetlen érzés a szemben, szemviszketés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Szívdobogásérzés, tachycardia
Érbetegségek és tünetek		Hypotensio, hóhullámok, kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Garatoedema, garatduzzanat, szorító érzés a torokban, zihálás, gégeirritáció, dyspnoe, torokirritáció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger, hasi fájdalom, hányás	Hasmenés, a has felső részén jelentkező fájdalom, hasi diszkomfort, gastrointestinalis fájdalom
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Májfájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Urticaria, viszketés	Angioedema, fix gyógyszerkiütés, kiütés, papularis kiütés, macularis kiütés, erythemás kiütés, viszkető kiütés, morbilliform kiütés, papula, macula, erythema
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Myalgia	Csontfájdalom, arthralgia, hátfájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Fájdalom, hidegrázás, fájdalom a katéter helyén, reakció a katéter helyén, viszketés a katéter helyén, duzzanat a katéter helyén, fáradtság, asthenia.
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett C-reaktív fehérje szint	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint , emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint , emelkedett szérum ferritin szint, kóros C-reaktív fehérje szint, emelkedett testhőmérséklet

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúziós reakciók, ideértve a túlérzékenységet és az anafilaxiás reakciókat

Infúziós reakciókat a felnőtt betegek 55%-ánál és a gyermek és serdülő betegek 65%-ánál jelentettek. A felnőtteknél az infúziós reakciók leggyakrabban jelentett tünetei a fejfájás (22,5%), a hányinger (15%), az urticaria (12,5%), az arthralgia (10%), a myalgia (10%), a láz (10%), a pruritus (7,5%), a hányás (7,5%) és a hasi fájdalom (7,5%) voltak. A gyermekeknél és serdülőknél az infúziós reakciók leggyakoribb tünetei a láz (40%), az urticaria (35%), a hányás (30%), a fejfájás (20%), a hányinger (20%), és a kiütés (15%) voltak. Az infúziós reakciók jellemzően a beadás során és azt követően 24 órán belül jelentkeztek.

Túlérzékenységi reakcióval kapcsolatos infúziós reakciók, ideértve az anafilaxiát is, a klinikai vizsgálatok során a betegek összesen 26,7%-ánál, a felnőttek 17,5%-ánál, és a gyermekek és serdülők 45%-ánál jelentkeztek. A túlérzékenységi reakcióval kapcsolatos infúziós reakciók leggyakoribb tünetei az urticaria (20%), a pruritus (6,7%), az erythema (6,7%) és a bőrkiütés (5%) voltak.

A klinikai vizsgálatok során 1 gyermek és serdülő betegnél jelentkezett súlyos anafilaxiás reakció. Ezenkívül, 1, a klinikai vizsgálatban részt nem vevő, A-típusú ASMD-ben szenvedő, Xenpozyme-mal kezelt, 16 hónapos betegnél jelentkezett 2 anafilaxiás reakció. Mindkét betegnél kimutattak alfa-olipudáz elleni IgE antitesteket.

2 felnőtt és 3 gyermek és serdülő betegnél, az infúziós reakciók akut fázis reakcióra utaló laboratóriumi eltérésekkel (pl. C-reaktív fehérje és ferritin szint) jártak.

Transzamináz-szintek emelkedése

A klinikai vizsgálatok során, a dózis fokozatos emelésekor a transzamináz-szintek (GPT/ALAT vagy GOT/ASAT) 24-48 órán belüli, átmeneti emelkedéséről számoltak be Xenpozyme-mal kezelt néhány betegnél. Ezek az emelkedett értékek általában lecsökkentek a korábbi, infúzió beadása előtt mért szintekre a következő tervezett beadás idejére.

Összességében az 52 hetes Xenpozyme-kezelés után, az átlagos GPT/ALAT szintek 45,9%-kal, az átlagos GOT/ASAT szintek pedig 40,2%-kal csökkent a kiinduláshoz képest. Mind a 16, emelkedett kiindulási GPT/ALAT szinttel rendelkező felnőtt betegnél a normál tartományban volt az GPT/ALAT szintje. 12, emelkedett kiindulási GOT/ASAT szinttel rendelkező felnőtt betegből pedig 10-nél volt normál tartományban az GOT/ASAT szint.

Immunogenitás

Összességében a 40, Xenpozyme-mal kezelt felnőtt betegből 16-nál (40%) és a 20, Xenpozyme-mal kezelt gyermek és serdülő betegből 13-nál (65%) termelődtek kezeléssel összefüggő, gyógyszerelleni antitestek (antidrug antibodies, ADA). A Xenpozyme infúzió első beadásától a szerokonverzióig eltelt medián idő körülbelül 33 hét volt a felnőtteknél és 10 hét a gyermekeknél és serdülőknél. Az ADA-pozitív betegek többsége (16 felnőttből 11, és 13 gyermek vagy serdülőből 8) csökkent ADA-választ mutatott (≤ 400) vagy ADA-negatívvá vált. 16, ADA-pozitív felnőttből 4-nél és 13, ADA-pozitív gyermek és serdülőből 5-nél termelődtek az alfa-olipudáz aktivitását gátló, neutralizáló antitestek. Hat betegnél egy alkalommal, 3 betegnél pedig átmeneti jelleggel termelődtek neutralizáló antitestek. Az ADA-válasz 1 gyermek és serdülő betegnél fokozódott a kezelés hatására. Egy gyermek és serdülő betegnél jelentkezett anafilaxiás reakció, és termelődtek IgE és IgG ADA antitestek, melyek csúcstitere 1600 volt.

A megfigyelések alapján az ADA nem volt hatással Xenpozyme farmakokinetikájára és hatásosságára sem a felnőtt sem pedig a gyermek és serdülő betegeknél. A kezeléssel összefüggő ADA-választ mutató betegek nagyobb százalékánál (75,9%) jelentkeztek a kezeléssel összefüggő infúziós reakciók (köztük túlérzékenységi reakciók) az ADA-választ nem mutatókkal összehasonlítva (41,9%).

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél nagyobb volt a túlérzékenységi reakcióval kapcsolatos infúziós reakciók incidenciája a felnőttekhez képest. Egyebekben, a Xenpozyme biztonságossági profilja hasonló volt a felnőtteknél és a gyermekeknél és serdülőknél.

Hosszú távú alkalmazás

Összességében, mind a felnőtteknél mind pedig a gyermekeknél és serdülőknél, a hosszú távú alkalmazás mellett megfigyelt biztonságossági profil összhangban volt a kezelés első évében megfigyelt biztonságossági profillal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

Xenpozyme túlادagolásnak nincs ismert specifikus antidótuma. A Xenpozyme-mal kapcsolatos mellékhatások ellátását lásd a 4.4 és a 4.8 pontban.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: tápcsatorna és anyagcsere egyéb gyógyszerei, enzimek, ATC kód: A16AB25

Hatásmechanizmus

Az alfa-olipudáz egy rekombináns, humán, savas szfingomielináz, amely csökkenti a szfingomielin felhalmozódását a savas szfingomielináz-hiányban (ASMD) szenvedő betegek szerveiben.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Xenpozyme hatásosságát 3 klinikai vizsgálatban (a felnőtteknél végzett ASCEND vizsgálatban, a gyermekeknél és serdülőknél végzett ASCEND-Peds vizsgálatban, és a felnőtteknél és gyermekeknél és serdülőknél végzett kiterjesztett vizsgálatban) értékelték, amelyekbe összesen 61, ASMD-ben szenvedő beteget vontak be.

Felnőtteknél végzett klinikai vizsgálat

Az ASCEND egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, ismételt dózisu, 2./3. fázisu vizsgálat, amit A/B- és B-típusú ASMD-ben szenvedő felnőtt betegeknel végeztek. Összesen 36 beteget randomizáltak 1:1 arányban Xenpozyme-ra vagy placebóra. A kezelést mindkét csoportnál 2 hetente egyszer alkalmazták intravénás infúzióban. A Xenpozyme-ot kapó csoportban a dózist 0,1 mg/ttkg-tól 3 mg/ttkg-os céldózisig emelték. A vizsgálatot 2, egymást követő periódusra osztották: egy 52 hetes, randomizált, placebokontrollos, kettős vak, elsődleges elemzési időszakra (primary analysis period, PAP), és egy ezt követő, legfeljebb 4 évig tartó, kiterjesztett kezelési időszakra (extension treatment period, ETP).

Az elsődleges elemzési időszakban placebóra randomizált betegeket a kiterjesztett időszakban átállították az aktív kezelésre, hogy elérjék a 3 mg/ttkg-os céldózist, míg az eredetileg is Xenpozyme-ot kapó betegeknél tovább folytatták ezt a kezelést.

A vizsgálatba bevont betegeknek a tüdő szénmonoxid-diffúziós kapacitása (DLco) a várt normálérték (predicted normal value) $\leq 70\%$ -a, a lép MR vizsgálattal mért térfogata a normálérték (multiples of normal, MN) ≥ 6 -szorososa, a splenomegaliával kapcsolatos pontszám (splenomegaly related score, SRS) pedig ≥ 5 volt. A két csoport demográfiai és kiinduláskori betegségjellemzői összességében hasonlóak voltak. A betegek medián életkora 30 év volt (tartomány: 18–66 év). Átlagéletkoruk az ASMD diagnosztizálásakor 18 év volt (szórás [(standard deviation, SD)]: 18,4 év). A 36 betegből 9-nél (25%) voltak jelen az ASMD A/B-típusának megfelelő neurológiai tünetek. A többi 27 betegnél a B-típusú ASMD volt a klinikai diagnózis.

Ebben a vizsgálatban 2 elsődleges hatásossági végpont volt: A DLco (%-os érték a várt normálértékhez képest) %-os változása és a lép MR vizsgálattal mért térfogata (MN) a kiinduláshoz képest az 52. héten.

A másodlagos hatásossági végpont a májtérfogat %-os változása (MN) és a thrombocytaszám volt a kiinduláshoz képest az 52. héten. Értékeltek a farmakodinámiás paramétereket (a ceramid- és [a szfingomielin deacilált formája] a lizoszfingomielin-szinteket) is.

A DLco várt %-os értékének átlagos százalékos javulását ($p=0,0004$), valamint a léptérfogat ($p<0,0001$), az átlagos májtérfogat ($p<0,0001$) és a thrombocytaszám ($p=0,0185$) százalékos javulását figyelték meg a Xenpozyme-mal kezelt betegeknek a placebo csoporthoz képest az 52 hetes elsődleges elemzési időszak során. A DLco várt %-os értékének, valamint a léptérfogat, az átlagos májtérfogat és a thrombocytaszám átlagos százalékos értékének szignifikáns javulását figyelték meg a kezelés 26. hetében, a dózis beadás utáni első végpontelemzésekor.

Az elsődleges elemzési időszak 52. héten megfigyelt eredményeit a 6. táblázat részletezi.

6. táblázat: A hatásossági végpontok kiindulási átlagértéke (szórás, standard deviation, SD) és az 52. héten megfigyelt legkisebb négyzetek (least squares, LS) átlagos százalékos változása (standard hiba, standard error SE) a kiinduláshoz képest

	Placebo (n=18)	Xenpozyme (n=18)	Különbség [95%-os CI]	p-érték*
Elsődleges végpontok				
A DLco várt %-os értékének átlaga a kiinduláskor	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
A DLco várt %-os értékének %-os változása a kiinduláshoz képest az 52. héten	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Átlagos léptérfogat (MN) a kiinduláskor	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
A léptérfogat %-os változása a kiinduláshoz képest az 52. héten	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	<0,0001
Másodlagos végpontok				
Átlagos májtérfogat (MN) a kiinduláskor	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
A májtérfogat %-os változása a kiinduláshoz képest az 52. héten	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	<0,0001
Átlagos thrombocytaszám ($10^9/l$) a kiinduláskor	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
A thrombocytaszám %-os változása a kiinduláshoz képest az 52. héten	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

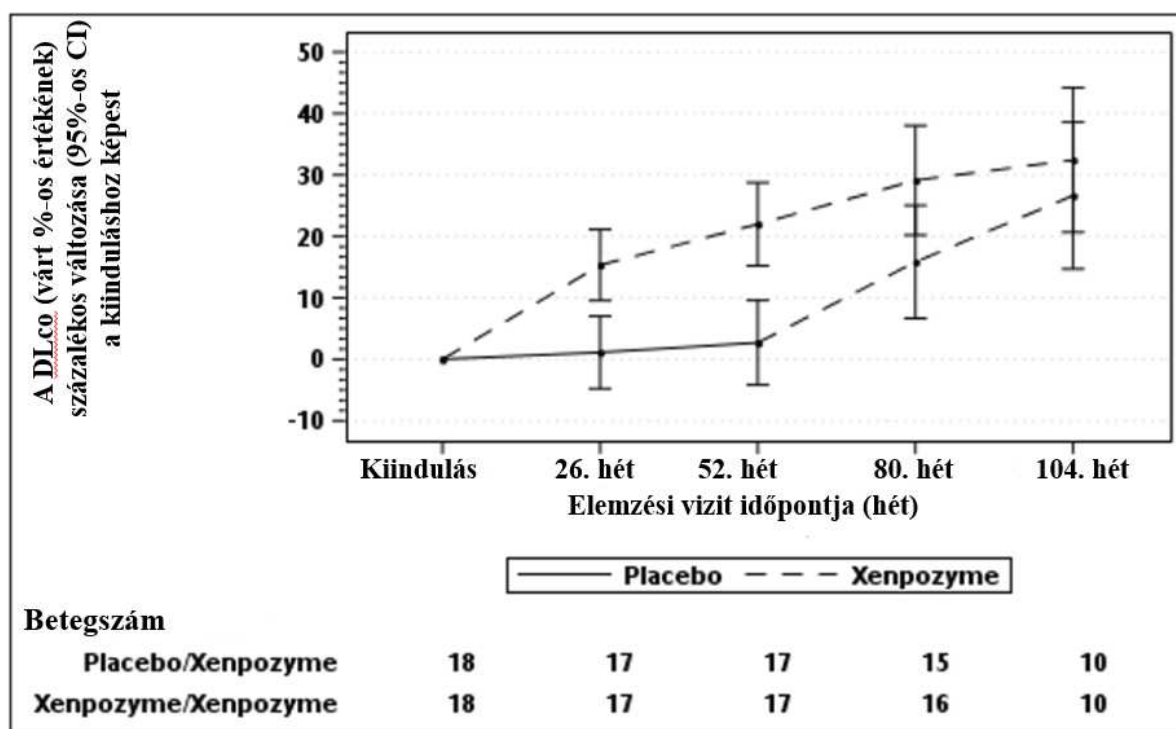
* Statisztikailag szignifikáns multiplicitás-korrekció után

Ezenkívül, az ASMD-ben szenvedő betegek plazmájában lényegesen emelkedett lizoszfingomielin-szint jelentősen csökkent, ami a szövetekben felhalmozódott szfingomielin csökkenését mutatja. A lizoszfingomielin, infúzió előtti, plazmaszintjére vonatkozó LS átlagos %-os változása az 52. héten (SE) a kiinduláshoz képest 77,7% (3,9) volt a Xenpozyme kezelési csoportban és 5,0% (4,2) a placebo csoportban. A máj szfingomielin-tartalma hisztopatológiai vizsgálat alapján 92,0%-kal csökkent (SE:

8,1) a kiinduláshoz képest az 52. hétre a Xenpozyme kezelési csoportban (a placebo csoportban megfigyelt +10,3%-hoz [SE: 7,8] képest).

Az 52 hetes elődleges elemzési időszakban placebót kapó 18 betegből 17-nél kezdték meg, a Xenpozyme-mal kezelt 18 betegből pedig 18-nál folytatták tovább a Xenpozyme-kezelést még legfeljebb 4 évig. A Xenpozyme-nak a hatásossági végpontokra, legfeljebb 104 héten át, gyakorolt tartós hatásait az 1. és a 2. ábra, valamint a 7. táblázat mutatja.

1. ábra: A DLco (várt %-os értékének), a kiinduláshoz képest a 104. héten megfigyelt, százalékos változására vonatkozó LS átlagokat (95%-os CI) ábrázoló grafikon - módosított, kezelésbe bevont (mITT, modified, intent to treat) betegcsoport

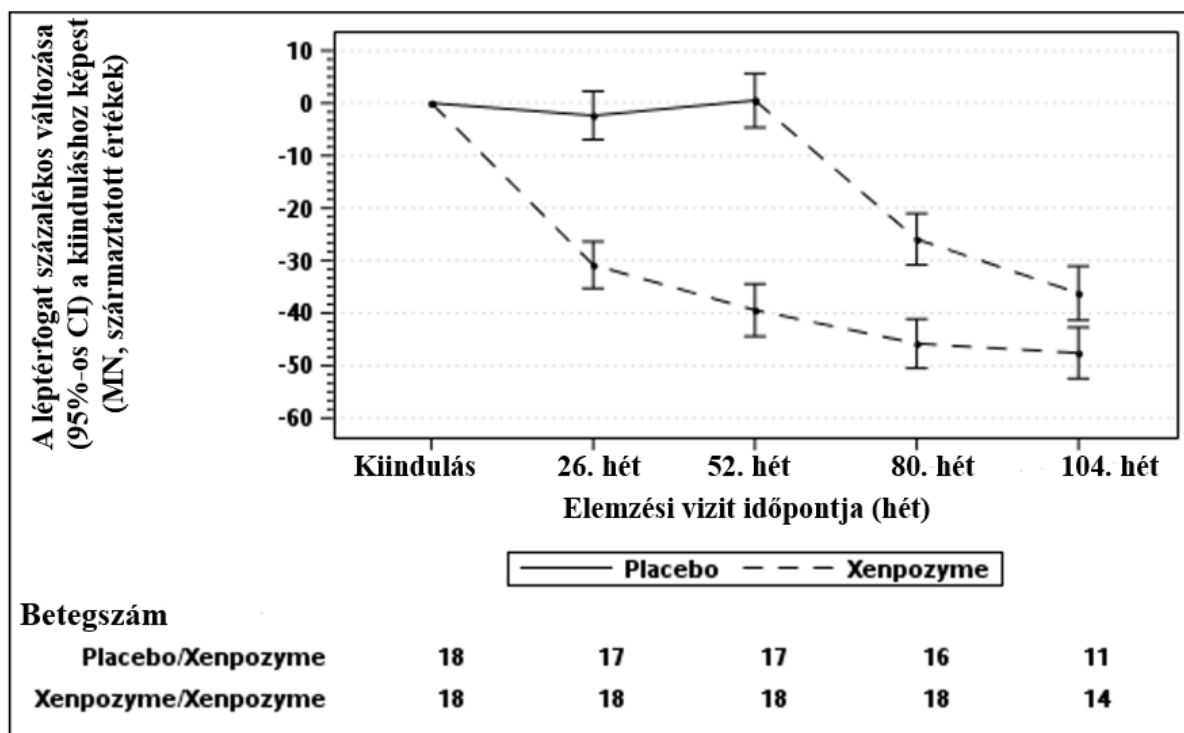


A függőleges szakaszok mutatják az LS átlagok 95%-os CI-jét.

A 104 héten át megfigyelt adatok LS átlaga és a 95%-os CI értékek az ismételt mérések kevert modelljén (mixed effects model of repeated measures) alapulnak.

A placebo/Xenpozyme csoport betegei 52 hétig placebo-t kaptak, majd Xenpozyme-kezelésre állították át őket.

2. ábra: A léptérfogatnak (MN), a kiinduláshoz képest a 104. héten megfigyelt, százalékos változására vonatkozó LS átlagokat (95%-os CI) ábrázoló grafikon - módosított, kezelésbe bevont (mITT, modified, intent to treat) betegcsoport



A függőleges szakaszok mutatják az LS átlagok 95%-os CI-jét.

A 104 héten át megfigyelt adatok LS átlaga és a 95%-os CI értéke az ismételt mérések kevert modelljén (mixed effects model of repeated measures) alapulnak.

A placebo/Xenpozyme csoport betegei 52 hétig placebót kaptak, majd Xenpozyme-kezelésre állították át őket.

7. táblázat: A májtérfogatra (MN) és a thrombocytaszámra ($10^9/l$) vonatkozó LS átlagok százalékos változása a kiinduláshoz képest a 104. héten, a 104 héten át Xenpozyme-mal kezelt betegeknél

	Korábban alfa-olipudázzal kezelt csoport	
	52. hét (ETP kezdete)	104. hét
N	17	14
A májtérfogat %-os változása (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
A thrombocytaszám %-os változása (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: betegszám

Felnőtteknél végzett kiterjesztett vizsgálat

Egy nyílt elrendezésű, emelkedő dózisokat alkalmazó vizsgálatban résztvevő, 5, ASMD-ben szenvedő betegnél egy nyílt, kiterjesztett vizsgálatban tovább folytatták a Xenpozyme-kezelést még több mint 7 évig.

A DLco várt %-os értékének, valamint a léptérfogat, a májtérfogat és a thrombocytaszám tartós javulását figyelték meg a kiinduláshoz képest a vizsgálat során felnőtteknél (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: A hatásossági paraméterek átlagos százalékos változása (SD) a kiinduláshoz képest a 78. hónapban

	78. hónap (N=5)
A DLco várt %-os értékének százalékos változása (SD)	55,3 (48,1)
A léptérfogat százalékos változása (SD)	-59,5 (4,7)
A májtérfogat százalékos változása (SD)	-43,7 (16,7)
A thrombocytaszám százalékos változása (SD)	38,5 (14,7)

N: betegszám

Gyermekek és serdülők

Az ASCEND-Peds (1./2. fázisú) vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, ismételt dózisokat alkalmazó vizsgálat, amelyben a 64 héten át alkalmazott Xenpozyme biztonságosságát és tolerálhatóságát értékelték, 18 év alatti, (A/B- vagy B-típusú) ASMD-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Ezenkívül, a szervmagnagyobboldásra, tüdő-és májfunkcióra, és a lineáris növekedésre vonatkozó feltáró hatásossági végpontokat is értékelték az 52. héten.

Összesen 20 betegnél (4, 12 éves vagy idősebb, de 18 év alatti serdülőnél; 9, 6 éves vagy idősebb, de 12 év alatti gyermeknél; és 7, 6 év alatti csecsemőnél/kisgyermeknél) alkalmazták a Xenpozyme emelkedő dózisait 0,03 mg/ttkg-tól a 3 mg/ttkg céldózisig. A kezelést kéthetente egyszer alkalmazták intravénás infúzióban legfeljebb 64 hétig. A vizsgálatba bevont betegek léptérfogata MR vizsgálattal mérve ≥ 5 MN volt. A betegek összetétele egyenlően képviselte mindkét nemet, életkoruk 1,5 év és 17,5 év között volt. Átlagéletkoruk az ASMD diagnosztizálásakor 2,5 év volt (szórás [(standard deviation, SD)]: 2,5). A 20 gyermek és serdülő betegből 8-nál (40%) voltak az ASMD A/B-típusának megfelelő neurológiai tünetek. A többi 12 betegnél a B-típusú ASMD volt a klinikai diagnózis.

A Xenpozyme-kezelés hatására javult a DLco várt %-os értékének, valamint a léptérfogat, a májtérfogat, a thrombocytaszám és a lineáris növekedés progressziójának (a magasság Z-értékkel kifejezett) átlagos százalékos változása az 52. héten a kiinduláshoz képest (lásd 9. táblázat)

9. táblázat: A hatásossági paraméterek LS átlagának százalékos változása (SE) vagy a változása (SD) a kiinduláshoz képest az 52. héten (minden életkor-kohorszban)

	Kiindulási érték (n=20)	52. hét (n=20)
A DLco várt %-os értékének átlaga	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
A DLco várt %-os értékének százalékos változása*		32,9 (8,3)
95%-os CI		13,4; 52,5
Átlagos léptérfogat (MN) (SD)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
A léptérfogat százalékos változása (MN)		-49,2 (2,0)
95%-os CI		-53,4; -45,0
Átlagos májtérfogat (MN)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
A májtérfogat százalékos változása (MN)		-40,6 (1,7)
95%-os CI		-44,1; -37,1
Átlagos thrombocytaszám ($10^9/l$) (SD)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
A thrombocytaszám százalékos változása		34,0 (7,6)
95%-os CI		17,9; 50,1
Z-értékkel kifejezett átlagmagasság (SD)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Z-értékkel kifejezett magasság változása*		0,6 (0,4)
95%-os CI		(0,38; 0,73)

*DLco-t 9, olyan 5 éves vagy idősebb gyermeknél és serdülőnél értékelték, akik képesek voltak közreműködni a vizsgálatban; Z-értékkel kifejezett magasság változását 19 gyermeknél és serdülőnél értékelték.

Ezenkívül, a ceramid, infúzió előtti plazmaszintjeinek LS átlaga 57%-kal (SE: 5,1), míg a lizoszfingomielin infúzió előtti plazmaszintjeinek LS átlaga 87,2%-kal (SE: 1,3) csökkent a kiinduláshoz képest az 52 hetes kezelés után.

A Xenpozyme léptérfogatra, májtérfogatra, thrombocytaszámra és Z-értékkel kifejezett magasságra gyakorolt hatását a vizsgálat összes életkor-korhorszában megfigyelték.

Kiterjesztett vizsgálat gyermekeknél és serdülőknél

Az ASCEND-Peds vizsgálatban résztvevő 20 gyermek és serdülő betegnél még több mint 5 évig tovább folytatták a Xenpozyme-kezelést egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban.

A 48. hónapos vizsgálat során a hatásossági paraméterek (a DLco várt %-os értékének, valamint a léptérfogat, a májtérfogat, a thrombocytaszám, a Z-értékkel kifejezett magasság és a csontkor) tartós javulását figyelték meg a gyermekeknél és serdülőknél (lásd 10. táblázat).

10. táblázat: A hatásossági paraméterek átlagának százalékos változása vagy a változása (SD) a kiinduláshoz képest a 48. hónapban (minden életkor-kohorszabban)

	48. hónap
N	5
A DLco várt %-os értékének százalékos változása (SD)	60,3 (58,5)
N	7
A léptérfogat százalékos változása (SD)	-69,1 (4,1)
N	7
A májtérfogat százalékos változása (SD)	-55,4 (11,0)
N	5
A thrombocytaszám százalékos változása (SD)	35,8 (42,4)
N	5
Z-értékkel kifejezett magasság változása (SD)	2,3 (0,8)
N	7
A csontkor változása (hónapokban) (SD)	18,5 (19,0)

N: betegszám

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Xenpozyme vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a savas szfingomielináz-hiány kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alfa-olipudáz farmakokinetikáját 49, ASMD-ben szenvedő, felnőtt betegnél értékelték a klinikai vizsgálatok során, egyszeri vagy többszöri alkalmazás mellett. A 2 hetente egyszer alkalmazott 3 mg/ttkg dózisonál az átlagos (%-ban kifejezett variációs együttható, coefficient of variation, CV%) maximális szérumszint koncentráció (C_{max}) 30,2 µg/ml (17%), a koncentráció-ido görbe alatti terület egy adagolási intervallumban ($AUC_{0-\tau}$) pedig 607 µg×h/ml (20%) volt dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban.

Felszívódás

Felszívódás nincs, mivel a Xenpozyme-ot intravénásan kell alkalmazni.

Eloszlás

Az alfa-olipudáz eloszlási térfogatának becsült átlaga (CV%) 13,1 l (18%).

Biotranszformáció

Az alfa-olipudáz egy rekombináns humán enzim, mely várhatóan kisebb peptidekre és aminosavakra történő proteolízis során eliminálódik.

Elimináció

Az alfa-olipudáz átlagos clearance-értéke (CV%) 0,331 l/h (22%). Az átlagos terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) pedig 31,9-37,6 óra.

Linearitás/nem-linearitás

Az alfa-olipudáz 0,03 és 3 mg/ttkg közötti dózistartományban lineáris farmakokinetikát mutatott. A dózis 0,1 mg/ttkg-ról a fenntartó, 3 mg/ttkg-ra történő fokozatos emelése után, 2 hetente egyszer történő alkalmazás mellett az alfa-olipudáz kis mértékben felhalmozódott a plazmában.

Különleges betegcsoportok

A nemek tekintetében az alfa-olipudáz farmakokinetikája nem mutatott klinikailag releváns különbségeket.

Populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatták, hogy az ázsiai (n=2) és egyéb rasszba (n=2) tartozó populációknál megfigyelt expozíció a kaukázusi populációnál megfigyelt expozíció tartományon belül volt.

Idősek (65 éves vagy idősebb)

Populációs farmakokinetikai elemzések nem mutattak különbséget az idősek expozíciójában (a Xenpozyme-mal kapcsolatos klinikai vizsgálatokban csak 2, 65–75 éves beteg vett részt.)

Gyermekek és serdülők

Az alfa-olipudáz farmakokinetikáját 20, gyermek és serdülő betegnél értékelték, közülük 4 volt serdülő, 9 gyermek, 7 pedig kisgyermek/csecsemő (11. táblázat). Az alfa-olipudáz expozíció a felnőttekéhez képest kisebb volt a gyermekeknél és serdülőknél. Ezeket a különbségeket azonban nem tekintették klinikailag relevánsnak.

11. táblázat: Az alfa-olipudáz farmakokinetikai paramétereinek átlaga (CV%) 2 hetente 3 mg/ttkg-os adagolással, ASMD-ben szenvedő serdülőknél, gyermekeknél, és kisgyermekeknél/csecsemőknél

Korcsoport	Kor (év)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-τ} (µg×h/ml)
Serdülő (n=4)	12, <18	27,5 (8)	529 (7)
Gyermek (n=79)	6, <12	24,0 (10)	450 (15)
Kisgyermek/csecsemő (n=7)	<6	22,8 (8)	403 (11)

A leíró statisztika populációs farmakokinetikai elemzéssel adja meg a dinamikus egyensúlyi állapotbeli, post hoc becsült, expozíciós értékeket.

AUC_{0-τ}: a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület egy adagolás intervallumban;

C_{max}: maximális plazmakoncentráció; n: az összes beteg száma.

Májkárosodás

Az alfa-olipudáz egy rekombináns fehérje, mely várhatóan proteolízis során eliminálódik. Ezért, a májkárosodás várhatóan nincs hatással az alfa-olipudáz farmakokinetikájára.

Vesekárosodás

Az ASCEND vizsgálatban 4 (11,1%), enyhe fokú vesekárosodásban (kreatinin-clearance: ≥ 60 ml/perc – < 90 ml/perc) szenvedő beteg vett részt. Az alfa-olipudáz farmakokinetikája nem mutatott klinikailag releváns különbségeket az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő betegekénél. A közepesen súlyos és súlyos fokú vesekárosodás hatása az alfa-olipudáz farmakokinetikájára nem ismert. Az alfa-olipudáz a vesén keresztül várhatóan nem eliminálódik. Ezért, a vesekárosodás várhatóan nincs hatással az alfa-olipudáz farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – vad típusú állatoknál (egerek, patkányok, nyulak, kutyák és majmok) a maximálisan javasolt humán dózis (maximum recommended human dose, MRHD) 10-szeresével végzett farmakológiai biztonságossági, egyszeres adagolású és ismételt adagolású dózistoxicitási, – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Az alfa-olipudáz esetleges mutagén és karcinogén hatásának értékelésére nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Az ASMD-t modellező, savas szfingomyelináz knockout (acid sphingomyelinase knockout, ASMKO) egerekben, az alfa-olipudáz egyszeri, a maximálisan javasolt humán dózis legalább 3,3-szorosának intravénás bólus injekcióban történő beadása mellett mortalitást figyeltek meg. Ugyanakkor, az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok azt mutatják, hogy az emelkedő dózisokban alkalmazott alfa-olipudáz nem okozott gyógyszer okozta halálózást és csökkentette az egyéb, toxicitási tünetek súlyosságát a maximálisan javasolt humán dózis 10-szeresének megfelelő legmagasabb dóziséig vizsgálva.

Az alfa-olipudáz, az embereknél javasolt fenntartó dózissal és beadási gyakorisággal összevethető expozíciója mellett, az exencephalia emelkedett incidenciáját figyelték meg a naponta kezelt vemhes egerekben. Ez az incidencia kissé magasabb volt mint a korábbi kontrolladatok. Ezen megfigyelés emberi relevanciája nem ismert. Az embereknél javasolt fenntartó dózissal és beadási gyakorisággal összevethető alfa olipudáz expozíció, napi egyszeri intravénás beadás mellett nem okozott magzati rendellenességeket vagy eltéréseket vemhes nyulakban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-metionin
dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
szacharóz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

48 hónap

A feloldott gyógyszer

Injekcióhoz való steril vízzel történő feloldás után, a kémiai, fizikai és mikrobiológiai stabilitást 2 °C-8 °C-on 24 óráig, szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) pedig 12 óráig igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a feloldott gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha a feloldás után nem hígítják azonnal, akkor a hígítás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős. Ez legfeljebb 24 óra lehet 2 °C-8 °C-on vagy 12 óra szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on).

A hígított gyógyszer

9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal való hígítás után, a kémiai, fizikai és mikrobiológiai stabilitást 0,1–3,5 mg/ml-es koncentrációk között 2 °C-8 °C-on 24 óráig, szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) pedig 12 óráig (az infúzió beadási idejét is beleértve) igazolták.

Mikrobiológiai szempontból a hígított gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha a feloldás után nem hígítják azonnal, akkor a hígítás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős. Ez legfeljebb 24 óra lehet 2 °C-8 °C-on majd ezután 12 óra (az infúzió beadási idejét is beleértve) szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on).

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

A gyógyszer feloldása és hígítása utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz szilikonos, klórbutil elasztomer dugóval és alumínium záras lepattintható műanyag kupakkal lezárt (1. típusú üveg) injekciós üvegben.

Egy kiszerelési egység 1, 5, 10 vagy 25 db injekciós üveget tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az injekciós üvegek kizárólag egyszeri felhasználásra szolgálnak.

Az infúzió lehetőleg infúziós pumpában kell beadni és az adagot fokozatosan kell emelni.

Az adagolóoldat elkészítése

Az oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz való port injekcióhoz való, steril vízben kell feloldani és 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani az infúzió intravénás beadása előtt.

A feloldás és a hígítás lépéseit aseptikus körülmények között kell elvégezni. Az infúziós oldat elkészítésének egyik lépése során sem szabad szűrőberendezéseket használni. A feloldás és a hígítás során kerülni kell az oldat habosodását.

- 1) A feloldáshoz szükséges injekciós üvegek számát az adott beteg testtömege és a felírt dózis alapján kell meghatározni.
 $\text{Beteg testtömege (kg)} \times \text{dózis (mg/ttkg)} = \text{a beteg adagja (mg)}$. A beteg adagja (mg) osztva 20 mg-mal (1 injekciós üveg) = a feloldáshoz szükséges injekciós üvegek száma. Ha a feloldáshoz szükséges injekciós üvegek száma nem egész szám, akkor az eredményt a következő egész számra kell felkerekíteni.
- 2) A szükséges számú injekciós üveget ki kell venni a hűtőszekrényből és félre kell tenni 20-30 percre, hogy szobahőmérsékletűre melegedjenek.
- 3) Az injekciós üvegekben lévő port 5,1 ml, injekcióhoz való steril víz hozzáadásával kell feloldani. A vizet lassan, az üveg belső oldalán csepegtetve kell adagolni.

- 4) Az injekciós üvegeket óvatosan meg kell dönteni és finoman görgetni. Az injekciós üvegek így 4 mg/ml-es, áttetsző, színtelen oldatot tartalmaznak.
- 5) Ellenőrizni kell, hogy az injekciós üvegben feloldott oldatban nem láthatóak-e részecskék vagy elszíneződés. Xenpozyme oldatnak áttetszőnek és színtelennek kell lennie. Az átlátszatlan, részecskéket tartalmazó vagy elszíneződött injekciós üveget nem szabad felhasználni.
- 6) A felírt dózisnak megfelelő mennyiségű, feloldott oldatot fel kell szívni a szükséges számú injekciós üvegből és az infúziós térfogattól függően egy fecskendőben vagy egy infúziós zsákban 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell hígítani (az infúzió ajánlott teljes térfogatát a beteg életkorától és/vagy testtömegétől függően lásd 12. táblázatban).

12 táblázat: Ajánlott infúziós térfogat

	Testtömeg ≥3 kg – <10 kg	Testtömeg ≥10 kg – <20 kg	Testtömeg ≥ 20 kg (18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők)	Felnőttek (18 éves vagy idősebb)
Dózis (mg/kg)	Teljes infúziós térfogat (ml)	Teljes infúziós térfogat (ml)	Teljes infúziós térfogat (ml)	Teljes infúziós térfogat (ml)
0,03	A térfogat változtatható mennyisége a beteg testtömegétől függ	A térfogat változtatható mennyisége a beteg testtömegétől függ	5	NA
0,1	A térfogat változtatható mennyisége a beteg testtömegétől függ	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

- Az infúzióstérfogat változtatható mennyisége a beteg testtömegének függvényében gyermekeknél és serdülőknél (lásd 12 táblázat):
 - 0,1 mg/ml koncentrációjú infúziós oldatot kell készíteni: 0,25 ml (1 mg) feloldott oldathoz (3. lépés) 9,75 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) oldatos injekciót kell hozzáadni egy üres, 10 ml-es fecskendőben.
 - A beteg szükséges dózisához (mg) ki kell számolni az infúziós térfogatot (ml).
Példa: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Fecskendőben történő hígításra vonatkozó utasítások 5 ml ≤ < 20 ml közötti teljes infúziós térfogat esetén:
 - A szükséges mennyiségű feloldott oldatot óvatosan, az üres fecskendő belső oldalán csepegtetve kell a fecskendőbe fecskendezni.
 - A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció szükséges mennyiségét óvatosan kell adagolni a teljes infúziós térfogat eléréséig (kerülni kell a habosodást a fecskendőben).
- Infúziós zsákban történő hígításra vonatkozó utasítások ≥ 50 ml-es teljes infúziós térfogat esetén:
 - Üres infúziós zsák:
 - A 3. lépésben elkészített feloldott oldat szükséges mennyiségét lassan kell a megfelelő méretű, steril infúziós zsákba fecskendezni.
 - A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció szükséges mennyiségét lassan kell adagolni a teljes infúziós térfogat eléréséig (kerülni kell a habosodást az infúziós zsákban).
 - Előretöltött infúziós zsák:

- A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval előretöltött infúziós zsákból ki kell szívni annyi fiziológiás sóoldat, amennyi a 12. táblázatban előírt végleges térfogat eléréséhez szükséges.
 - A 3. lépésben elkészített feloldott oldat szükséges mennyiségét lassan kell az infúziós zsákba fecskendezni (kerülni kell a habosodást az infúziós zsákban).
- 7) Az oldat elegyedéséhez óvatosan kell forgatni a fecskendő vagy az infúziós zsákot. Nem szabad rázni. Mivel az oldat egy fehérjeoldat, időnként enyhe pelyhesedés (vékony, áttetsző szálak formájában) fordulhat elő a hígítás után.
 - 8) A hígított oldatot át kell szűrni egy beépített, 0,2 µm átmérőjű, alacsony protein-megkötő tulajdonságú szűrőn a beadás során.
 - 9) A beadás befejeztével az infúziós szerelékét át kell öblíteni 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval az infúzió végén alkalmazott beadási sebességgel.

Hulladékba helyezés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. <http://www.ema.europa.eu/>

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe⁹⁾

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Xenpozyme forgalmazása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) minden tagállamban egyeztetnie kell a nemzeti illetékes hatósággal az oktatási programot, ideértve kommunikációs csatornákat, a terjesztés módjait, és a program bármely egyéb elemét. Az oktatási program célja, hogy csökkentsen bizonyos biztonságossági aggályokat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes tagállamban, ahol a Xenpozyme-ot forgalmazzák, valamennyi egészségügyi szakember, aki várhatóan felírja, kiadja vagy beadja, és valamennyi beteg/gondozó, aki várhatóan felhasználja a Xenpozyme-ot, megkapja a következő oktatási csomagot:

- Egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyag
- Betegeknek/gondozóknak szóló oktatóanyag

1. Egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyag:

1.1. Egészségügyi szakembereknek, köztük a szakápolóknak is, szóló útmutató az infúzió otthoni beadásáról

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatónak a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

- Az első oldalon a felíró/kezelőorvos vagy a kórház elérhetőségeit, melyeken keresztül bármikor fel lehet venni a kapcsolatot.
- Emlékeztető, hogy a kezelés megkezdése előtt olvassák el az alkalmazási előírást.
- Az immunogenitási kockázatra való figyelemfelhívásra, valamint ennek megfigyelésére és kezelésére vonatkozóan az útmutatónak az alábbiakat kell tartalmaznia:
 - Annak szükségessége, hogy az otthoni alkalmazás előtt, az egészségügyi szakembereknek/szakápolóknak oktatást kell kapniuk a sürgősségi helyzetek ellátásáról és az újraélesztéshez szükséges eszközöknek rendelkezésre kell állniuk.
 - Információk az infúziós reakciók, a súlyos túlérzékenységi vagy anafilaxiás reakciók jeleiről és tüneteiről, valamint a mellékhatások esetleges megjelenése esetén javasolt teendők.
 - Emlékeztető, hogy csak a kezelő-/felíró orvos által előírt fenntartó dózist (mg/ttkg) szabad beadni.
- Utasítás, hogy fel kell venni a kapcsolatot a felíró-/kezelőorvossal, ha jelentkeznek az infúziós reakciók, túlérzékenységi vagy anafilaxiás reakciók jelei/tünetei, vagy ha kimaradt egy dózis, vagy késve adtak be egy infúziót.
- Az infúzió otthoni beadása előtt a beteget ki kell vizsgálni.
- Az infúzió otthoni beadásához szükséges követelmények, ideértve az eszközöket, a premedikációt, és a sürgősségi helyzetek ellátására vonatkozó követelményeket.
- A gyógyszer előkészítésére, feloldására, hígítására és beadására vonatkozó részletes utasítások, a gyógyszerelési hibák kockázatának megelőzése érdekében.
- Az infúziós oldat elkészítésére vonatkozó számítási útmutató a felírt fenntartó dózis és a beteg testtömege alapján. A dózisszámítás és a beadási dátum feljegyzésére vonatkozó utasítás.
- A számítási útmutató az infúzióra vonatkozó részletek feljegyzésének alapja lehet a beteg egészségügyi nyilvántartásában.
- Emlékeztető arra vonatkozóan, hogy ellenőrizték a további erőforrások szükségességét.

2. Betegeknek szóló oktatóanyag:

2.1 Betegeknek/gondozóknak szóló betegkártya

A betegkártyának a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:

- A betegeknek/gondozóknak szóló utasítások arra vonatkozóan, hogy azonnal kérjenek orvosi segítséget, ha az infúzió beadása alatt vagy után az infúziós reakciók, a súlyos túlérzékenységi vagy anafilaxiás reakciók betegkártyán feltüntetett jelei vagy tünetei jelentkeznek vagy súlyosbodnak, valamint, hogy ezeket az eseményeket jelentsék a kezelő-/felíró orvosnak.

- A felíró/kezelőorvos vagy a kórház elérhetőségeit, melyeken keresztül bármikor fel lehet venni velük a kapcsolatot.
- Emlékeztető, hogy a fogamzóképes nők konzultáljanak a felíró/kezelőorvossal a fogamzásgátlás szükségességéről.
- Emlékeztető a fogamzóképes nők számára, hogy terhesség gyanúja esetén vagy ha gyermeket terveznek, vegyék fel a kapcsolatot a felíró/ kezelőorvossal.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xenpozyme 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

alfa-olipudáz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg alfa-olipudázt tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További összetevők:

L-metionin

dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát

nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

szacharóz

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 db injekciós üveg

5 db injekciós üveg

10 db injekciós üveg

25 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Feloldás és hígítás utáni intravénás beadásra.

További információkért olvassa be a QR-kódot vagy látogasson el a www.xenpozyme.info.sanofi weboldalra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Hígítás után azonnal fel kell használni!

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1659/001 1 db injekciós üveg
EU/1/22/1659/002 5 db injekciós üveg
EU/1/22/1659/003 10 db injekciós üveg
EU/1/22/1659/004 25 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2d vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Xenpozyme 20 mg por koncentrátumhoz
alfa-olipudáz
Feloldás és hígítás utáni iv. beadásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Genzyme Europe B.V.-NL

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Xenpozyme 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

alfa-olipudáz

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xenpozyme és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xenpozyme beadása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Xenpozyme-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xenpozyme-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xenpozyme és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mi a Xenpozyme?

Xenpozyme egy alfa-olipudáz nevű enzimet tartalmaz.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Xenpozyme?

A Xenpozyme egy savas szfingomielináz hiány (ASMD) nevű, öröklődő betegség kezelésére való. Az ASMD A/B- és B-típusában szenvedő felnőtteknél és gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák, az ASMD agyat (idegrendszert) nem érintő jeleinek és tüneteinek kezelésére.

Hogyan hat a Xenpozyme?

Az ASMD-ben szenvedő betegeknél hiányzik a megfelelően működő savas szfingomielináz nevű enzim. Ez az úgynevezett szfingomielin felhalmozódásához vezet, ami károsítja a szerveket, például a lépet, a májat, a szívet, a tüdőt és a vért. Az alfa-olipudáz úgy hat, ahogy a megfelelően működő enzim hatna, pótolja az enzimet, csökkenti a szfingomielin felhalmozódását a szervekben és kezeli a jeleket és tüneteket.

2. Tudnivalók a Xenpozyme alkalmazása előtt

Nem alkalmazható Önnél a Xenpozyme-et

- Ha jelentkezett már Önnél alfa-olipudáz okozta életveszélyes allergiás (anafilaxiás) reakció (lásd lent a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontot) vagy ha allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Önnél infúziós reakciónak nevezett mellékhatások jelentkezhetnek, melyeket a gyógyszer (csepp) infúzióban történő beadása okozhat. Ezek a Xenpozyme beadása alatt vagy az azt követő 24 órában jelentkezhetnek.

Ezek allergiás reakciók is lehetnek (lásd 4. pont) és olyan tünetekkel járhatnak, mint a fejfájás, a kiemelkedő, viszkető bőrkiütés (csalánkiütés), a láz, a hányinger, a hányás, és a viszkető bőr.

Ha úgy gondolja, hogy infúziós reakció jelentkezett Önnél, **azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.**

Ha az infúzió beadása során súlyos allergiás reakció jelentkezik, kezelőorvosa felfüggeszti az infúziót, és a szükséges kezelésben részesíti. Kezelőorvosa értékelni fogja a Xenpozyme további alkalmazásának kockázatait és előnyeit.

Ha enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakció jelentkezik Önnél, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember átmenetileg leállíthatja az infúzió beadását, csökkentheti az infúzió beadási sebességet és/vagy az adagot.

Kezelőorvosa gyógyszereket is adhat (vagy adott) Önnek az allergiás reakciók megelőzésére vagy kezelésére.

Kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog kérni a májműködés (a májenzimszintek mérésével történő) ellenőrzésére a kezelés megkezdése előtt majd rendszeres időközönként az adag módosításakor (lásd 3. pont).

Egyéb gyógyszerek és a Xenpozyme

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Xenpozyme, várandós nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. A Xenpozyme terhesség alatti alkalmazása káros hatással lehet a születendő gyermekre. Terhesség alatt csak akkor alkalmazható a Xenpozyme, ha az egyértelműen szükséges. A Xenpozyme-kezelés alatt a fogamzóképes nőknek fogamzásgátlást kell használniuk.

Nem ismert, hogy a Xenpozyme átjut-e az anyatejbe. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön jelenleg szoptat vagy a jövőben szoptatni tervez. Kezelőorvosával együtt kell eldönteniük, hogy a szoptatást vagy a Xenpozyme-kezelést függesztik-e fel, figyelembe véve a szoptatás előnyét a csecsemőre nézve és a Xenpozyme előnyét az anyára nézve.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Mivel alacsony vérnyomás jelentkezhet Önnél (ami ájulásérzéssel járhat), a Xenpozyme kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Xenpozyme nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 3,02 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,15%-ának felnőtteknél, és a nátrium elfogadható maximális napi bevitel $\leq 0,38\%$ -ának 16 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a Xenpozyme-et?

A Xenpozyme-et cseppinfúzióban fogják Önnek beadni, az ASMD vagy egyéb anyagcserebetegségek kezelésében jártas egészségügyi szakember felügyelete mellett.

A beadandó adagot az Ön testtömege alapján határozzák meg és kéthetente egyszer fogják alkalmazni. A kezelést egy alacsony adaggal kezdik, majd ezt fokozatosan emelik. Az infúzió beadása általában 3–4 órát vesz igénybe, de a kezelőorvos döntése alapján gyorsabb vagy lassabb is lehet, valamint rövidebb ideig tarthat még az adag fokozatos emelésének időszakában.

Felnőttek

A Xenpozyme ajánlott kezdeti adagja 0,1 mg/testtömegkilogramm. Ezt tervezetten minden beadás során emelik, az ajánlott, kéthetente adandó 3 mg/testtömegkilogramm adag eléréséig. Az ajánlott dózist általában 14 hét alatt érik el, de ez hosszabb ideig is tarthat a kezelőorvos döntése alapján.

Gyermekek és serdülők

A Xenpozyme ajánlott kezdeti adagja 0,03 mg/testtömegkilogramm. A további adagokat tervezetten minden beadás során emelik, az ajánlott, kéthetente adandó 3 mg/testtömegkilogramm adag eléréséig. Az ajánlott dózist általában 16 hét alatt érik el, de ez hosszabb ideig is tarthat a kezelőorvos döntése alapján.

Az infúzió otthoni beadása

Ha az adagot már nem változtatják Önnél és az infúziót jól tolerálja, akkor kezelőorvosa mérlegelni fogja, hogy alkalmazható-e a Xenpozyme otthoni infúzióban. Az infúzió otthoni beadásáról kezelőorvosa értékelése és ajánlása után kell döntést hozni. Ha mellékhatás jelentkezik Önnél a Xenpozyme infúzió otthoni beadásakor, akkor az otthoni beadást végző személy leállíthatja az infúziót és megfelelő kezelést kezdeményezhet.

Utasítások a helyes alkalmazáshoz

A Xenpozyme-ot intravénás (vénába csepegtetett) infúzió formájában adják be. Por formában kerül forgalomba, amelyet a beadás előtt steril vízzel kevernek össze.

Ha az előírtnál több Xenpozyme-ot alkalmaztak Önnél

Ha változást feltételez a szokásos infúzióban, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Mivel a Xenpozyme-ot egészségügyi szakember adja be, a túladagolás nem valószínű.

Ha kihagyott egy Xenpozyme infúziót

Fontos, hogy kéthetente megkapja az infúziót. Az infúzió akkor tekinthető kihagyottnak, ha a tervezett időpont utáni 3 napon belül nem adták be. A kihagyott adagok számától függően, kezelőorvosa kisebb adaggal folytathatja a kezelést.

Ha kihagyott egy infúziót vagy nem tud megjelenni a tervezett időpontban, azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Infúziós reakciókat a gyógyszer beadása közben és az azt követő 24 órán belül is megfigyeltek a betegeknél.

A legsúlyosabb mellékhatások közé tartozik a hirtelen jelentkező, súlyos allergiás reakció, a kiemelkedő, viszkető bőrkiütés (csalánkiütés), bőrkiütés, emelkedett májenzimszintek és a szabálytalan szívverés.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha infúziós reakciók vagy allergiás reakciók jelentkeznek Önnél.

Infúziós reakciók jelentkezésekor további gyógyszereket is kaphat a reakciók kezelésére vagy a jövőbeni reakciók megelőzésére. Súlyos infúziós reakciók jelentkezése esetén kezelőorvosa leállíthatja Önnél a Xenozyme infúziót és megfelelő kezelést kezdhet el.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás
- láz – emelkedett testhőmérséklet
- kiemelkedő, viszkető bőrkiütés (csalánkiütés)
- hányinger
- hányás
- hasi fájdalom
- izomfájdalom
- bőrviszketés
- a gyulladást jelző értékek vérszintjének emelkedése

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- bőrkiütés (különböző típusú kiütések időnként viszketéssel)
- fájdalom a has felső részében
- kimerültség
- normálistól eltérő májfunkciós értékek
- hasmenés
- bőrpír
- ízületi fájdalom
- hátfájás
- hidegrázás
- nehézlégzés
- kellemetlen érzés a hasban
- csontfájdalom
- fájdalom
- alacsony vérnyomás
- erőteljes szívverés, mely gyors és szabálytalan lehet
- gyors szívverés
- májfájdalom
- súlyos allergiás reakciók
- melegségérzés
- torok és hangszálirritáció
- szorító érzés és duzzanat a torokban
- zihálás
- bőrelváltozások (például kemény kiemelkedő vagy vörös lapos elváltozások)
- az arc, a torok vagy a karok bőr alatti, gyorsan kialakuló duzzanata, ami életveszélyes is lehet, ha torokduzzanat elzárja a légutakat
- gyomorfájdalom
- szemviszketés és szemvörösség
- kellemetlen érzés a szemben
- gyengeség
- a gyulladást jelző értékek kóros vérszintje
- reakció a katéter helyén, ideértve a fájdalmat a viszketést vagy a duzzanatot

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xenpozyme-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a Xenpozyme-ot. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben 2 °C – 8 °C között tárolandó.

Ajánlott a hígítás után azonnal felhasználni.

Ha nem használják fel azonnal, akkor a feloldott oldat 2 °C – 8 °C-on legfeljebb 24 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) pedig legfeljebb 12 órán át tárolható.

Hígítás után legfeljebb 24 órán át tárolható 2 °C – 8 °C-on majd 12 órán (az infúzió beadási idejét is beleértve) át szobahőmérsékleten.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xenpozyme?

- A készítmény hatóanyaga az alfa-olipudáz Injekciós üvegenként 20 mg alfa-olipudázt tartalmaz.
 - Egyéb összetevők:
 - L-metionin
 - dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát
 - nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
 - szacharóz
- lásd 2. pont „A Xenpozyme nátriumot tartalmaz”

Milyen a Xenpozyme külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Xenpozyme 20 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegben (injekciós üvegeként 20 mg).

Fehér-törtfehér színű liofilizált por.

Steril vízzel történő összekeverés után az oldat tiszta, színtelen. A beadás előtt az injekciós üveg tartalmát tovább kell hígítani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezeléseikre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján és az alábbi honlapon: www.xenpozyme.info.sanofi, vagy a lenti (a dobozon is megtalálható) QR-kód okostelefonnal történő beolvasásával.

<QR kód helye>

<----->

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az adagolóoldat elkészítése

Az infúzió intravénás beadása előtt, fel kell oldani az oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz való port injekcióhoz való, steril vízben majd hígítsa 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval.

A feloldás és a hígítás lépéseit aseptikus körülmények között kell végezni. Az infúziós oldat elkészítésének egyik lépése során sem használható szűrőberendezés. A feloldás és a hígítás során kerülni kell az oldat habosodását.

- 1) Az adott beteg testtömege és a felírt dózis alapján, határozza meg a feloldáshoz szükséges injekciós üvegek számát.
Beteg testtömege (kg) × dózis (mg/ttkg) = a beteg adagja (mg). A beteg adagja (mg) osztva 20 mg-mal (1 injekciós üveg) = a feloldáshoz szükséges injekciós üvegek száma. Ha a feloldáshoz szükséges injekciós üvegek száma nem egész szám, akkor az eredményt kerekítse fel a következő egész számra.
- 2) Vegye ki a hűtőszekrényből a szükséges számú injekciós üveget és tegye őket félre 20-30 percre, hogy szobahőmérsékletűre melegedjenek.
- 3) 5,1 ml, injekcióhoz való steril víz hozzáadásával oldja fel az injekciós üvegekben lévő port. A vizet lassan, az üveg belő oldalán csepegtetve adagolja.
- 4) Óvatosan döntse meg és finoman görgesse az injekciós üvegeket. Az injekciós üvegek így 4 mg/ml-es, áttetsző, színtelen oldatot tartalmaznak.
- 5) Ellenőrizze, hogy az injekciós üvegben feloldott oldatban nem láthatóak-e részecskék vagy elszíneződés. Xenpozyme oldatnak áttetszőnek és színtelennek kell lennie. Az átlátszatlan részecskéket tartalmazó vagy elszíneződött injekciós üveget ne használja fel.
- 6) A szükséges számú injekciós üvegből szívja fel a felírt dózisonak megfelelő mennyiségű, feloldott oldatot és hígítsa, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval, az infúziós térfogattól függően, egy fecskendőben vagy egy infúziós zsákban (az infúzió ajánlott teljes térfogatát a beteg életkorától és/vagy testtömegétől függően lásd 1. táblázatban).

1. táblázat: Ajánlott infúziós térfogat

	Testtömeg ≥3 kg – <10 kg	Testtömeg ≥10 kg – <20 kg	Testtömeg ≥ 20 kg (18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők)	Felnőttek (18 éves vagy idősebb)
Dózis (mg/ttkg)	Teljes infúziós térfogat (ml)	Teljes infúziós térfogat (ml)	Teljes infúziós térfogat (ml)	Teljes infúziós térfogat (ml)
0,03	A térfogat változtatható mennyisége a beteg testtömegétől függ	A térfogat változtatható mennyisége a beteg testtömegétől függ	5	NA

0,1	A térfogat változtatható mennyisége a beteg testtömegétől függ	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

- Az infúzióstérfogat változtatható mennyisége a beteg testtömegének függvényében gyermekeknél és serdülőknél (lásd 1 táblázat):
 - Készítse el a 0,1 mg/ml koncentrációjú infúziós oldatot egy üres, 10 ml-es fecskendőben: adja hozzá a 0,25 ml (1 mg) feloldott oldatot (3. lépés) 9,75 ml, 9 mg/ml-es (0,9%-os) oldatos injekcióhoz.
 - Számolja ki az infúziós térfogatot (ml) a beteg szükséges dózisához (mg).
Példa: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
 - Fecskendőben történő hígításra vonatkozó utasítások $5 \text{ ml} \leq \leq 20 \text{ ml}$ közötti teljes infúziós térfogat esetén:
 - A szükséges mennyiségű feloldott oldatot óvatosan, az üres fecskendő belső oldalán csepegtetve fecskendezze a fecskendőbe.
 - A teljes infúziós térfogat eléréséig óvatosan adagolja a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció szükséges mennyiségét (kerülje a habosodást a fecskendőben).
 - Infúziós zsákban történő hígításra vonatkozó utasítások $\geq 50 \text{ ml}$ -es teljes infúziós térfogat esetén:
 - Üres infúziós zsák:
 - A 3. lépésben elkészített feloldott oldat szükséges mennyiségét lassan fecskendezze a megfelelő méretű, steril infúziós zsákba.
 - A teljes infúziós térfogat eléréséig óvatosan adagolja a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció szükséges mennyiségét (kerülje a habosodást az infúziós zsákban).
 - Előretöltött infúziós zsák:
 - A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval előretöltött infúziós zsákból szívjon ki annyi fiziológiás sóoldatot, amennyi az 1. táblázatban előírt végleges térfogat eléréséhez szükséges.
 - A 3. lépésben elkészített feloldott oldat szükséges mennyiségét lassan kell az infúziós zsákba fecskendezni (kerülni kell a habosodást az infúziós zsákban).
- 7) Az oldat elegyedéséhez óvatosan forgassa a fecskendőt vagy az infúziós zsákot. Ne rázza. Mivel az oldat egy fehérjeoldat, időnként enyhe pelyhesedés (vékony, áttetsző szálak formájában) fordulhat elő a hígítás után.
 - 8) A beadás során, szűrje át a hígított oldatot egy beépített, $0,2 \mu\text{m}$ átmérőjű, alacsony protein-megkötő tulajdonságú szűrőn.
 - 9) A beadás befejeztével az infúziós szereléklet öblítse át 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval az infúzió végén alkalmazott beadási sebességgel.