

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xenpozyme 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 20 mg di olipudasi alfa*.

Dopo ricostituzione, ogni flaconcino contiene 4 mg di olipudasi alfa per mL. Ogni flaconcino deve essere ulteriormente diluito prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

*Olipudasi alfa è una sfingomielinasi acida umana ricombinante ed è prodotta in una linea di cellule di ovaio di criceto cinese (CHO), per mezzo della tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetto noti

Ogni flaconcino contiene 3,02 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).
Polvere liofilizzata da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xenpozyme è indicato, in pazienti pediatriche e adulti, come terapia enzimatica sostitutiva per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche, non centrali (*non-Central Nervous System*) del deficit di sfingomielinasi acida (*Acid Sphingomyelinase Deficiency o ASMD*) di tipo A/B o B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Xenpozyme deve essere supervisionato da un operatore sanitario esperto nella gestione dell'ASMD o di altri disturbi metabolici ereditari. L'infusione di Xenpozyme deve essere somministrata da un operatore sanitario con accesso a un adeguato supporto medico per gestire potenziali reazioni severe come reazioni da ipersensibilità sistemiche gravi.

Posologia

Il rapido metabolismo della sfingomielina (SM) accumulata, indotto da olipudasi alfa, genera prodotti di degradazione pro-infiammatori, che possono causare reazioni associate all'infusione e/o aumenti transitori degli enzimi epatici. Un regime di incremento graduale della dose può ridurre al minimo la maggior parte di questi eventi avversi (vedere paragrafo 5.3).

La dose di Xenpozyme si basa sul peso corporeo effettivo dei pazienti con indice di massa corporea (IMC) ≤ 30 o sul peso corporeo ottimale dei pazienti con indice di massa corporea (IMC) >30 (vedere paragrafo per i pazienti con IMC >30).

Adulti

Fase di incremento della dose

La dose iniziale raccomandata di Xenpozyme è di 0,1 mg/kg* per gli adulti (per ulteriori indicazioni, vedere anche il sottoparagrafo sulle dosi saltate) e successivamente, deve essere aumentata sulla base del regime di incremento della dose presentato nella Tabella 1.

Tabella 1. Regime di incremento della dose negli adulti

Pazienti adulti (età ≥ 18 anni)	
Prima dose (Giorno 1/Settimana 0)	0,1 mg/kg*
Seconda dose (2 ^a Settimana)	0,3 mg/kg*
Terza dose (4 ^a Settimana)	0,3 mg/kg*
Quarta dose (6 ^a Settimana)	0,6 mg/kg*
Quinta dose (8 ^a Settimana)	0,6 mg/kg*
Sesta dose (10 ^a Settimana)	1 mg/kg*
Settima dose (12 ^a Settimana)	2 mg/kg*
Ottava dose (14 ^a Settimana)	3 mg/kg* (dose di mantenimento raccomandata)

*Il peso corporeo effettivo sarà utilizzato per i pazienti con un IMC ≤ 30 . Per i pazienti con un IMC >30 , sarà utilizzato il peso corporeo ottimale, come descritto di seguito.

Fase di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata di Xenpozyme è di 3 mg/kg* ogni 2 settimane.

*Il peso corporeo effettivo sarà utilizzato per i pazienti con un IMC ≤ 30 . Per i pazienti con un IMC >30 , sarà utilizzato il peso corporeo ottimale, come descritto di seguito.

Popolazione pediatrica

Fase di incremento della dose

La dose iniziale raccomandata di Xenpozyme è di 0,03 mg/kg* per i pazienti pediatrici e deve essere successivamente aumentata sulla base del regime di incremento della dose presentato nella Tabella 2.

Tabella 2. Regime di incremento della dose nei pazienti pediatrici

Pazienti pediatrici (età compresa tra 0 e <18 anni)	
Prima dose (Giorno 1/Settimana 0)	0,03 mg/kg*
Seconda dose (2 ^a Settimana)	0,1 mg/kg*
Terza dose (4 ^a Settimana)	0,3 mg/kg*
Quarta dose (6 ^a Settimana)	0,3 mg/kg*
Quinta dose (8 ^a Settimana)	0,6 mg/kg*
Sesta dose (10 ^a Settimana)	0,6 mg/kg*
Settima dose (12 ^a Settimana)	1 mg/kg*
Ottava dose (14 ^a Settimana)	2 mg/kg*
Nona dose (16 ^a Settimana)	3 mg/kg* (dose di mantenimento raccomandata)

*Il peso corporeo effettivo sarà utilizzato per i pazienti con un IMC ≤ 30 . Per i pazienti con un IMC >30 , sarà utilizzato il peso corporeo ottimale, come descritto di seguito.

Fase di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata di Xenpozyme è di 3 mg/kg* ogni 2 settimane.

*Il peso corporeo effettivo sarà utilizzato per i pazienti con un IMC ≤ 30 . Per i pazienti con un IMC >30 , sarà utilizzato il peso corporeo ottimale, come descritto di seguito.

Pazienti con IMC >30

Nei pazienti adulti e pediatrici con un indice di massa corporea (IMC) >30 , il peso corporeo utilizzato per calcolare la dose di Xenpozyme viene stimato mediante il seguente metodo (per le fasi di incremento della dose e di mantenimento).

Peso corporeo (kg) da utilizzare per il calcolo della dose = $30 \times (\text{altezza effettiva in m})^2$

Esempio:

per un paziente con:

IMC di 38

peso corporeo di 110 kg

altezza di 1,7 m.

La dose da somministrare sarà calcolata utilizzando un peso corporeo di $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Dosi saltate

Una dose è considerata saltata quando non viene somministrata entro 3 giorni dalla data programmata. Quando viene saltata una dose di Xenpozyme, la dose successiva deve essere somministrata il prima possibile e come descritto di seguito. Successivamente, le somministrazioni devono essere programmate ogni 2 settimane dalla data dell'ultima somministrazione.

Durante la fase di incremento della dose

- Se viene saltata 1 infusione: deve essere somministrata l'ultima dose tollerata, prima di riprendere l'incremento della dose sulla base del regime previsto per gli adulti (Tabella 1) o per i pazienti pediatrici (Tabella 2).
- Se vengono saltate 2 infusioni consecutive: deve essere somministrata una dose di 1 livello inferiore rispetto all'ultima dose tollerata (utilizzando una dose minima di 0,3 mg/kg), prima di riprendere l'incremento della dose secondo la Tabella 1 o la Tabella 2.
- Se vengono saltate 3 o più infusioni consecutive: l'incremento della dose deve essere ripreso a 0,3 mg/kg secondo la Tabella 1 o la Tabella 2.

Dopo una dose saltata, alla successiva infusione programmata, se la dose somministrata è 0,3 o 0,6 mg/kg, tale dose deve essere somministrata due volte come da Tabella 1 o Tabella 2.

Durante la fase di mantenimento

- Se viene saltata 1 infusione di mantenimento: deve essere somministrata la dose di mantenimento e il trattamento deve essere opportunamente riprogrammato.
- Se vengono saltate 2 infusioni di mantenimento consecutive: deve essere somministrata 1 dose inferiore di 1 livello rispetto alla dose di mantenimento (ovvero 2 mg/kg). Quindi, per le infusioni successive, deve essere somministrata la dose di mantenimento (3 mg/kg) ogni 2 settimane.
- Se vengono saltate 3 o più infusioni di mantenimento consecutive: l'incremento della dose deve essere ripreso a 0,3 mg/kg secondo la Tabella 1 o la Tabella 2.

Monitoraggio dei livelli di transaminasi

Prima dell'inizio del trattamento devono essere misurati i livelli di transaminasi (alanina aminotransferasi [ALT] e aspartato aminotransferasi [AST]) e quindi monitorati durante qualsiasi fase di incremento della dose (vedere paragrafo 4.4). Se i livelli di transaminasi pre-infusione risultano più alti rispetto al valore basale e >2 volte il limite superiore della norma (ULN), la dose di Xenpozyme può essere adeguata (ripetendo o riducendo la dose precedente) oppure, sulla base del grado di aumento delle transaminasi, il trattamento può essere temporaneamente sospeso. Se per un paziente si rende necessario un adeguamento della dose o un'interruzione del trattamento, per la ripresa del trattamento si deve seguire, rispettivamente, per i pazienti adulti, il regime di incremento della dose descritto nella Tabella 1 e per i pazienti pediatrici quello della Tabella 2, nonché le raccomandazioni, in caso di dosi saltate (vedere paragrafo sulle dosi saltate).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Per i pazienti al di sopra dei 65 anni di età, non è raccomandato alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è raccomandato alcun adeguamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale, non è raccomandato alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Xenpozyme è solo per uso endovenoso. Le infusioni devono essere somministrate in modo graduale, preferibilmente utilizzando una pompa per infusione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Una volta ricostituita e diluita, la soluzione viene somministrata mediante infusione endovenosa. Le velocità di infusione devono essere aumentate in modo incrementale durante l'infusione solo in assenza di reazioni associate all'infusione (in caso di reazioni associate all'infusione, vedere paragrafo 4.4). Per ciascuna fase dell'infusione, la velocità di infusione e la durata dell'infusione (+/- 5 minuti), sono descritte in dettaglio nella Tabella 3 e nella Tabella 4.

Tabella 3. Velocità di infusione e durata dell'infusione nei pazienti adulti

Dose (mg/kg)	Velocità di infusione Durata dell'infusione				Durata approssimativa dell'infusione
	fase 1	fase 2	fase 3	fase 4	
0,1	20 mL/ora per 20 min	60 mL/ora per 15 min	NA	NA	35 min
da 0,3 a 3	3,33 mL/ora per 20 min	10 mL/ora per 20 min	20 mL/ora per 20 min	33,33 mL/ora per 160 min	220 min

min: minuto/i; NA: Non applicabile

Tabella 4. Velocità di infusione e durata dell'infusione nei pazienti pediatrici

Dose (mg/kg)	Velocità di infusione Durata dell'infusione				Durata approssimativa dell'infusione
	fase 1	fase 2	fase 3	fase 4	
0,03	0,1 mg/kg/ora per la durata completa dell'infusione	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/ora per 20 min	0,3 mg/kg/ora in poi	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/ora per 20 min	0,3 mg/kg/ora per 20 min	0,6 mg/kg/ora in poi	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg/ora per 20 min	0,3 mg/kg/ora per 20 min	0,6 mg/kg/ora per 20 min	1 mg/kg/ora in poi	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

min: minuto/i; NA: Non applicabile

Durante l'infusione devono essere monitorati i segni e i sintomi di reazioni associate all'infusione (IAR), come cefalea, orticaria, piressia, nausea e vomito e altri segni o sintomi di ipersensibilità. A seconda della severità dei sintomi, l'infusione può essere rallentata, sospesa o interrotta e deve essere avviato un trattamento medico adeguato, secondo necessità.

In caso di ipersensibilità severa e/o reazione anafilattica, il trattamento con Xenpozyme deve essere interrotto immediatamente (vedere paragrafo 4.4).

Alla fine dell'infusione (una volta che la siringa o la sacca per infusione risultino vuote), la linea di infusione deve essere lavata con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) alla stessa velocità di infusione utilizzata per l'ultima parte dell'infusione.

Infusione domiciliare durante la fase di mantenimento

Nei pazienti che assumono la dose di mantenimento e che tollerano bene le infusioni, può essere presa in considerazione l'infusione domiciliare sotto la supervisione di un operatore sanitario. La decisione di far passare un paziente all'infusione domiciliare deve essere presa previa valutazione e su raccomandazione del medico prescrittore.

Durante la somministrazione di Xenpozyme, deve essere prontamente disponibile un adeguato supporto medico, incluso personale formato per la gestione delle emergenze. Se si manifestano reazioni anafilattiche o altre reazioni acute, interrompere immediatamente l'infusione di Xenpozyme, avviare un trattamento medico appropriato e richiedere l'intervento di un medico. Se si manifestano reazioni da ipersensibilità severe, le infusioni successive vanno somministrate solo in un contesto in cui siano disponibili adeguate misure di rianimazione. Durante l'infusione domiciliare, la dose e la velocità di infusione devono rimanere costanti e non devono essere modificate senza la supervisione del medico prescrittore. In caso di dosi saltate o infusione ritardata, si deve contattare il medico prescrittore.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità rischiosa per la vita (reazione anafilattica) per olipudasi alfa o per uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Assenza di passaggio attraverso la barriera emato-encefalica

Non si prevede che Xenpozyme attraversi la barriera emato-encefalica o moduli le manifestazioni della malattia sul SNC.

Reazioni associate all'infusione (IAR)

Nell'ambito di studi clinici, casi di IAR si sono manifestati in circa il 58% dei pazienti trattati con Xenpozyme. Tali IAR includevano reazioni da ipersensibilità e reazioni di fase acuta (vedere paragrafo 4.8). Le IAR più frequenti erano cefalea, orticaria, piresia, nausea e vomito (vedere paragrafo 4.8). Le IAR si sono generalmente manifestate tra il momento dell'infusione e fino a 24 ore dopo il completamento dell'infusione.

Ipersensibilità/anafilassi

Nei pazienti trattati con Xenpozyme sono state segnalate reazioni da ipersensibilità, inclusa l'anafilassi (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici, reazioni da ipersensibilità si sono verificate in 7 (17,5%) pazienti adulti e 9 (45%) pazienti pediatrici, incluso un paziente pediatrico che ha manifestato anafilassi.

Gestione

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione durante e, per un periodo di tempo appropriato, successivo all'infusione, sulla base del giudizio clinico. I pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi di ipersensibilità/anafilassi e istruiti, in caso di insorgenza dei sintomi, a richiedere cure mediche immediate. La gestione delle IAR deve essere basata sulla severità dei segni e dei sintomi e può includere l'interruzione temporanea dell'infusione di Xenpozyme, la riduzione della velocità di infusione e/o un trattamento medico appropriato.

In caso di ipersensibilità severa o anafilassi, Xenpozyme deve essere interrotto immediatamente e deve essere avviato un trattamento medico appropriato. Nello studio clinico, il paziente che ha manifestato anafilassi è stato sottoposto a un regime di desensibilizzazione personalizzato che ha consentito al paziente stesso di riprendere il trattamento a lungo termine con Xenpozyme, alla dose di mantenimento raccomandata. A seguito di anafilassi o reazione da ipersensibilità severa, il medico prescrittore deve valutare i rischi e i benefici della risomministrazione di Xenpozyme. Qualora, dopo un episodio di anafilassi, venga presa in considerazione la risomministrazione di Xenpozyme, il medico prescrittore deve contattare il rappresentante locale di Sanofi per una consulenza sulla risomministrazione. In tali pazienti, si deve prestare estrema cautela durante la risomministrazione di Xenpozyme e devono essere disponibili adeguate misure di rianimazione.

Se si manifestano IAR lievi o moderate, la velocità di infusione può essere ridotta o temporaneamente interrotta, la durata di ciascuna fase di una singola infusione può essere aumentata e/o la dose di Xenpozyme può essere ridotta. Se un paziente necessita una riduzione della dose, il nuovo aumento della dose deve seguire l'incremento descritto, rispettivamente, per i pazienti adulti nella Tabella 1 e per i pazienti pediatrici nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti possono essere pretrattati con antistaminici, antipiretici e/o glucocorticoidi, allo scopo di prevenire o ridurre le reazioni allergiche.

Immunogenicità

In pazienti adulti e pediatrici, durante le sperimentazioni cliniche sono stati evidenziati anticorpi antifarmaco (ADA) originati dal trattamento (vedere paragrafo 4.8). Le IAR e le reazioni da ipersensibilità possono verificarsi indipendentemente dallo sviluppo di ADA. La maggior parte delle IAR e delle reazioni da ipersensibilità erano lievi o moderate e sono state gestite con pratiche cliniche standard.

Nei pazienti che hanno manifestato una reazione da ipersensibilità severa verso olipudasi alfa si può valutare la possibilità di eseguire un test ADA delle immunoglobuline E (IgE).

Sebbene negli studi clinici non sia stata segnalata alcuna perdita di efficacia, il test ADA delle immunoglobuline G (IgG) può essere preso in considerazione in caso di riduzione della risposta alla terapia.

Aumento transitorio delle transaminasi

Negli studi clinici, durante la fase di incremento della dose di Xenpozyme, sono stati evidenziati aumenti transitori delle transaminasi (ALT o AST), entro 24 - 48 ore dopo le infusioni (vedere paragrafo 4.8). Al momento della successiva infusione programmata, questi livelli elevati di transaminasi sono generalmente tornati ai livelli riscontrati prima dell'infusione di Xenpozyme.

I livelli di transaminasi (ALT e AST) devono essere misurati entro 1 mese prima dell'inizio del trattamento con Xenpozyme (vedere paragrafo 4.2). Durante l'incremento della dose o alla ripresa del trattamento a seguito di dosi saltate, i livelli delle transaminasi devono essere misurati entro le 72 ore precedenti la successiva infusione programmata di Xenpozyme. Se il livello di transaminasi al basale o in pre-infusione è >2 volte l'ULN durante l'incremento della dose, si devono effettuare misurazioni aggiuntive dei livelli di transaminasi entro 72 ore dopo la fine dell'infusione. Se i livelli di transaminasi pre-infusione risultano superiori rispetto al basale e >2 volte l'ULN, la dose di Xenpozyme può essere adeguata (ripetendo o riducendo la dose precedente) oppure, sulla base del grado di aumento delle transaminasi, il trattamento può essere temporaneamente sospeso (vedere paragrafo 4.2). Una volta raggiunta la dose di mantenimento raccomandata, il test delle transaminasi può essere eseguito nell'ambito della gestione clinica di routine dell'ASMD.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 3,02 mg di sodio per flaconcino, equivalente allo 0,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto o un adolescente e a ≤ 0,38% dell'assunzione massima giornaliera accettabile di sodio per bambini al di sotto dei 16 anni di età.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica. Poiché olipudasi alfa è una proteina umana ricombinante, non si prevedono interazioni farmaco-farmaco mediate dal citocromo P450.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di olipudasi alfa in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Xenpozyme non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi, a meno che i potenziali benefici per la madre non superino i potenziali rischi, inclusi quelli per il feto.

Allattamento

Non è noto se olipudasi alfa sia escreto nel latte materno. Non esistono informazioni sufficienti sull'escrezione di olipudasi alfa nel latte di animali. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Xenpozyme, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli esseri umani relativamente agli effetti di olipudasi alfa sulla fertilità maschile e femminile. I dati ottenuti da studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poiché, negli studi clinici, sono stati segnalati casi di ipotensione, Xenpozyme può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In pazienti trattati con Xenpozyme, le reazioni avverse gravi segnalate sono state rappresentate da un episodio di extrasistole, in 1 paziente adulto (2,5%), nel contesto di un'anamnesi di cardiomiopatia e reazione anafilattica, orticaria, eruzione cutanea, ipersensibilità e aumento del livello di alanina aminotransferasi, ciascuna in 1 paziente pediatrico (5%). L'incidenza di IAR gravi correlate a ipersensibilità è stata maggiore nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti.

Le reazioni avverse da farmaci (ADR) segnalate più frequentemente comprendevano cefalea (31,7%), piressia (25%), orticaria (21,7%), nausea (20%), vomito (16,7%), dolore addominale (15%), mialgia (11,7%), prurito (10%) e proteina C-reattiva aumentata (10%).

Tabella delle reazioni avverse

L'analisi aggregata di sicurezza di 4 studi clinici (uno studio di tollerabilità in pazienti adulti, ASCEND, ASCEND-Peds e uno studio di estensione in pazienti adulti e pediatrici) ha incluso un totale di 60 pazienti (40 pazienti adulti e 20 pazienti pediatrici), trattati con Xenpozyme a dosi fino a 3 mg/kg ogni 2 settimane.

Nell'analisi aggregata di sicurezza degli studi clinici, le reazioni avverse segnalate sono elencate nella Tabella 5 secondo la classificazione per sistemi e organi, e presentate per categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 5. Reazioni avverse da farmaci nell'analisi aggregata degli studi clinici, in pazienti trattati con Xenpozyme

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	
	Molto comune	Comune
Disturbi del sistema immunitario		Anafilassi e ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	
Patologie dell'occhio		Iperemia oculare, fastidio oculare, prurito oculare
Patologie cardiache		Palpitazioni, tachicardia
Patologie vascolari		Ipotensione, vampata di calore, rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Edema della faringe, tumefazione faringea, tensione della gola, respiro sibilante, irritazione della laringe, dispnea, irritazione della gola
Patologie gastrointestinali	Nausea, dolore addominale, vomito	Diarrea, dolore addominale superiore, fastidio addominale, dolore gastrointestinale
Patologie epatobiliari		Dolore epatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, prurito	Angioedema, eruzione fissa, eruzione cutanea, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea maculare, eruzione maculo-papulosa, esantema eritematoso, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea morbilliforme, papula, macula, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia	Dolore osseo, artralgia, dolore dorsale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Dolore, brividi, dolore in sede di catetere, reazione correlata alla sede del catetere, prurito in sede di catetere, tumefazione in sede di catetere, stanchezza, astenia
Esami diagnostici	Proteina C-reattiva aumentata	Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, ferritina sierica aumentata, proteina C reattiva anormale, temperatura corporea aumentata

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni associate a infusione (IAR), incluse reazioni da ipersensibilità/anafilattiche

Le IAR sono state segnalate nel 55% dei pazienti adulti e nel 65% dei pazienti pediatrici. Nei pazienti adulti, i sintomi di IAR segnalati più frequentemente sono stati cefalea (22,5%), nausea (15%), orticaria (12,5%), artralgia (10%), mialgia (10%), piressia (10%), prurito (7,5%), vomito (7,5%) e dolore addominale (7,5%). Nei pazienti pediatrici, i sintomi di IAR segnalati più frequentemente sono stati piressia (40%), orticaria (35%), vomito (30%), cefalea (20%), nausea (20%) ed eruzione cutanea (15%). Le IAR si sono generalmente manifestate tra il momento dell'infusione e 24 ore dopo la fine dell'infusione.

Negli studi clinici, IAR correlate a ipersensibilità, inclusa l'anafilassi, si sono verificate nel 26,7% dei pazienti, nel 17,5% dei pazienti adulti e nel 45% dei pazienti pediatrici. I sintomi di IAR correlati a ipersensibilità, più frequentemente segnalati, sono stati orticaria (20%), prurito (6,7%), eritema (6,7%) ed eruzione cutanea (5%).

Negli studi clinici, un paziente pediatrico ha manifestato una reazione anafilattica severa. Inoltre, un paziente di 16 mesi con ASMD di tipo A, trattato con Xenpozyme, ha manifestato 2 reazioni anafilattiche, indipendentemente dal programma dello studio clinico. In entrambi i pazienti sono stati rilevati anticorpi IgE anti-olipudasi alfa.

In 2 pazienti adulti e in 3 pazienti pediatrici i sintomi di IAR furono associati a variazioni nei parametri di laboratorio (per es., proteina C-reattiva, valore di ferritina) indicative di reazione di fase acuta.

Transaminasi aumentate

Negli studi clinici, in alcuni pazienti trattati con Xenpozyme, si sono verificati aumenti transitori delle transaminasi (ALT o AST) entro 24 - 48 ore dopo un'infusione, durante la fase di incremento della dose. Tali aumenti sono generalmente tornati ai precedenti livelli di transaminasi pre-infusione, entro la successiva infusione programmata.

Complessivamente, dopo 52 settimane di trattamento con Xenpozyme, i livelli medi di ALT e AST sono diminuiti, rispettivamente, del 45,9% e 40,2% rispetto al basale. Nei pazienti adulti, tutti i 16 pazienti con livelli basali elevati di ALT, presentavano valori di ALT all'interno dell'intervallo normale e 10 pazienti su 12 con livelli elevati di AST al basale, presentavano valori di AST all'interno dell'intervallo normale.

Immunogenicità

Complessivamente, 16 pazienti adulti su 40 (40%) e 13 pazienti pediatrici su 20 (65%), trattati con Xenpozyme, hanno sviluppato anticorpi antifarmaco (ADA) originati dal trattamento. Dalla prima infusione di Xenpozyme, il tempo mediano alla sieroconversione era di circa 33 settimane negli adulti e 10 settimane nei pazienti pediatrici. La maggior parte dei pazienti ADA-positivi (11 pazienti adulti su 16 e 8 pazienti pediatrici su 13) presentava una bassa risposta ADA (≤ 400) o ha riacquisito uno stato ADA-negativo. Quattro dei 16 pazienti adulti ADA-positivi e 5 dei 13 pazienti pediatrici ADA-positivi presentavano anticorpi neutralizzanti (NAb) che inibivano l'attività di olipudasi alfa. Sei pazienti hanno sviluppato NAb evidenziata in una singola misurazione e 3 pazienti presentavano una risposta intermittente. Un paziente pediatrico presentava una risposta ADA potenziata dal trattamento. Un paziente pediatrico ha manifestato una reazione anafilattica e ha sviluppato ADA IgE e ADA IgG con un picco del titolo pari a 1600.

In popolazioni adulte e pediatriche, non è stato osservato alcun effetto degli ADA sulla farmacocinetica e sull'efficacia di Xenpozyme. Nei pazienti che hanno sviluppato ADA originate dal trattamento, è stata riscontrata una percentuale maggiore di IAR originate dal trattamento (incluse le reazioni da ipersensibilità), rispetto ai pazienti che non presentavano tale condizione (75,9% rispetto al 41,9%).

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti, fatta eccezione per una maggiore incidenza di IAR, correlate a ipersensibilità, nei pazienti pediatrici e negli adulti, il profilo di sicurezza di Xenpozyme era simile.

Uso a lungo termine

Complessivamente, l'insieme (*pattern*) degli eventi avversi osservato nei pazienti adulti e pediatrici durante l'uso a lungo termine, è risultato coerente con quello osservato durante il primo anno di trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto specifico noto per il sovradosaggio di Xenpozyme. Per la gestione delle reazioni avverse correlate a Xenpozyme, vedere i paragrafi 4.4 e 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri prodotti dell'apparato gastrointestinale e del metabolismo, enzimi, codice ATC: A16AB25

Meccanismo d'azione

Olipudasi alfa è una sfingomielinasi acida umana ricombinante che riduce l'accumulo di sfingomielina (SM) negli organi di pazienti con deficit di sfingomielinasi acida (ASMD).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Xenpozyme è stata valutata in 3 studi clinici (studio ASCEND in pazienti adulti, studio ASCEND-Peds in pazienti pediatrici e uno studio di estensione in pazienti adulti e pediatrici) che hanno coinvolto un totale di 61 pazienti con ASMD.

Studio clinico in pazienti adulti

ASCEND è uno studio di fase II/III, a dose ripetuta, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti adulti con ASMD di tipo A/B e B. Un totale di 36 pazienti è stato randomizzato in un rapporto 1:1 a ricevere Xenpozyme o placebo. Il trattamento è stato somministrato in entrambi i gruppi mediante infusione endovenosa una volta ogni 2 settimane. I pazienti trattati con Xenpozyme sono stati sottoposti ad un aumento della dose, da 0,1 mg/kg a una dose obiettivo (*target*) di 3 mg/kg. Lo studio è stato suddiviso in 2 periodi consecutivi: un periodo di analisi primaria (PAP) randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, che è durato fino alla 52^a settimana, seguito da una estensione del periodo di trattamento (*extension treatment period*, ETP) per un massimo di 4 anni.

I pazienti randomizzati per il braccio placebo nel PAP sono passati al trattamento attivo nell'ETP per raggiungere la dose obiettivo (*target*) di 3 mg/kg, mentre i pazienti nel braccio originario di Xenpozyme hanno continuato il trattamento.

I pazienti arruolati nello studio presentavano una capacità di diffusione polmonare per il carbonio monossido (DLco) $\leq 70\%$ del valore normale previsto, un volume della milza ≥ 6 multipli del normale (MN) misurato mediante risonanza magnetica (RM) e punteggi ≥ 5 nel punteggio correlato alla splenomegalia (SRS). In generale, le caratteristiche demografiche e patologiche della malattia, al

basale, erano simili tra i due gruppi di trattamento. L'età mediana dei pazienti era di 30 anni (intervallo: 18–66 anni). L'età media (deviazione standard DS) alla diagnosi di ASMD era di 18 (18,4) anni. Al basale, sono state osservate manifestazioni neurologiche in 9 pazienti adulti su 36 (25%), coerenti con una diagnosi clinica di ASMD di tipo A/B. I restanti 27 pazienti presentavano una diagnosi clinica coerente con ASMD di tipo B.

Questo studio prevedeva 2 distinti obiettivi di efficacia primari (*primary efficacy endpoint*): la variazione percentuale, rispetto al basale, alla 52^a settimana, della DLco (espressa come % prevista del normale) e del volume della milza (in MN), misurato mediante RM. Gli obiettivi di efficacia secondari (*secondary efficacy endpoint*), includevano la variazione percentuale, rispetto al basale, alla 52^a settimana, del volume epatico (in MN) e della conta delle piastrine. Sono stati valutati anche i parametri farmacodinamici (livelli di ceramide e liso-sfingomieline [una forma deacilata della SM]).

Durante il periodo di analisi primaria di 52 settimane, nel gruppo Xenpozyme sono stati osservati miglioramenti in termini di variazione percentuale media della DLco % prevista ($p = 0,0004$) e del volume della milza ($p < 0,0001$), nonché in termini di volume medio del fegato ($p < 0,0001$) e conta delle piastrine ($p = 0,0185$, rispetto al gruppo placebo. Alla 26^a settimana di trattamento, alla prima valutazione dell'obiettivo (*endpoint*) post-dose, è stato osservato il previsto miglioramento, significativo in termini di variazione percentuale media di DLco %, volume della milza, volume del fegato e conta delle piastrine.

I risultati del PAP alla 52^a settimana sono descritti in dettaglio nella Tabella 6.

Tabella 6. Valori medi (DS), al basale, per gli obiettivi di efficacia (*efficacy endpoint*) e variazione percentuale della media dei minimi quadrati (LS) (ES), dal basale alla 52^a settimana

	Placebo (n = 18)	Xenpozyme (n = 18)	Differenza [IC al 95%]	Valore p^*
Obiettivi primari (<i>endpoint primari</i>)				
DLco % media prevista, al basale	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Variazione percentuale della DLco % prevista, dal basale alla 52 ^a settimana	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3, 28,7]	0,0004
Volume medio della milza (MN), al basale	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Variazione percentuale del volume della milza, dal basale alla 52 ^a settimana	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1, -32,8]	<0,0001
Obiettivi secondari (<i>endpoint secondari</i>)				
Volume medio del fegato (MN), al basale	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Variazione percentuale del volume del fegato, dal basale alla 52 ^a settimana	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9, -19,3]	<0,0001
Conta delle piastrine media ($10^9/L$), al basale	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Variazione percentuale della conta delle piastrine dal basale alla 52 ^a settimana	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6, 26,1]	0,0185

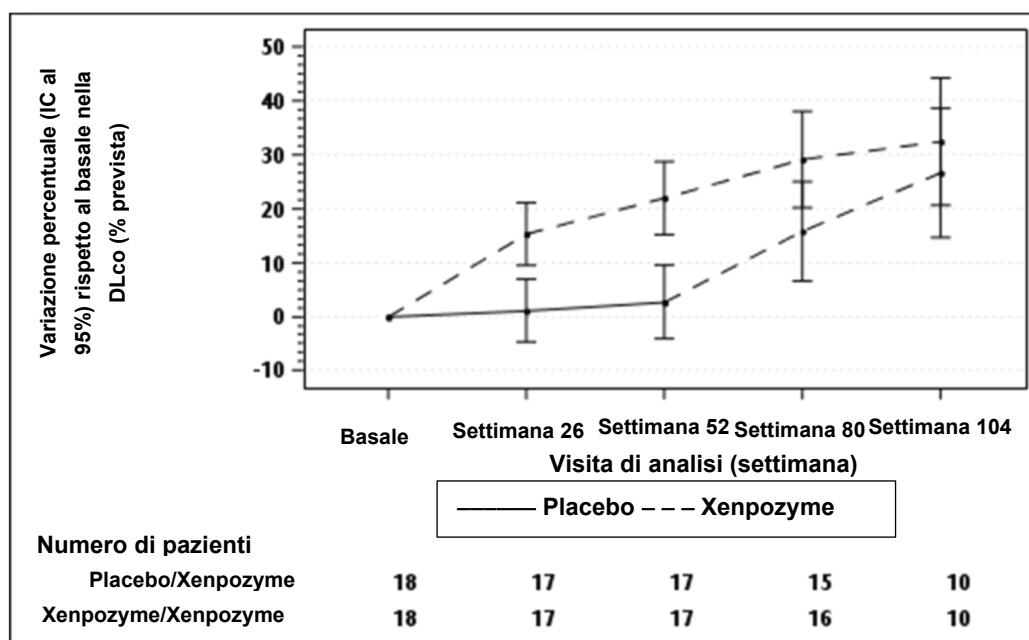
*Statisticamente significativo dopo correzione per la molteplicità

Inoltre, la liso-sfingomieline, che è considerevolmente elevata nel plasma dei pazienti affetti da ASMD, era significativamente diminuita, riflettendo la riduzione del contenuto di sfingomieline nel tessuto. Dal basale alla 52^a settimana (SE), nel gruppo di trattamento con Xenpozyme, la variazione percentuale media LS del livello plasmatico di liso-sfingomieline pre-infusione era di 77,7% (3,9) rispetto, al 5,0% (4,2) nel gruppo placebo. Dal basale alla 52^a settimana, il contenuto di sfingomieline

epatica, valutato mediante esame istopatologico, era diminuito del 92,0% (SE: 8,1) nel gruppo di trattamento con Xenpozyme (rispetto a +10,3% [ES: 7,8] nel gruppo placebo).

Diciassette dei 18 pazienti che in precedenza avevano ricevuto il placebo e 18 dei 18 pazienti trattati precedentemente con Xenpozyme per 52 settimane (PAP), hanno, rispettivamente, iniziato o continuato il trattamento con Xenpozyme per un massimo di 4 anni. Gli effetti sostenuti di Xenpozyme sugli obiettivi di efficacia (*endpoint di efficacia*) fino alla 104 settimana, sono presentati nelle Figure 1 e 2 e nella Tabella 7.

Figura 1. Diagramma delle medie LS (IC al 95%) della variazione percentuale della DLco (% prevista), dal basale alla 104^a settimana - popolazione mITT

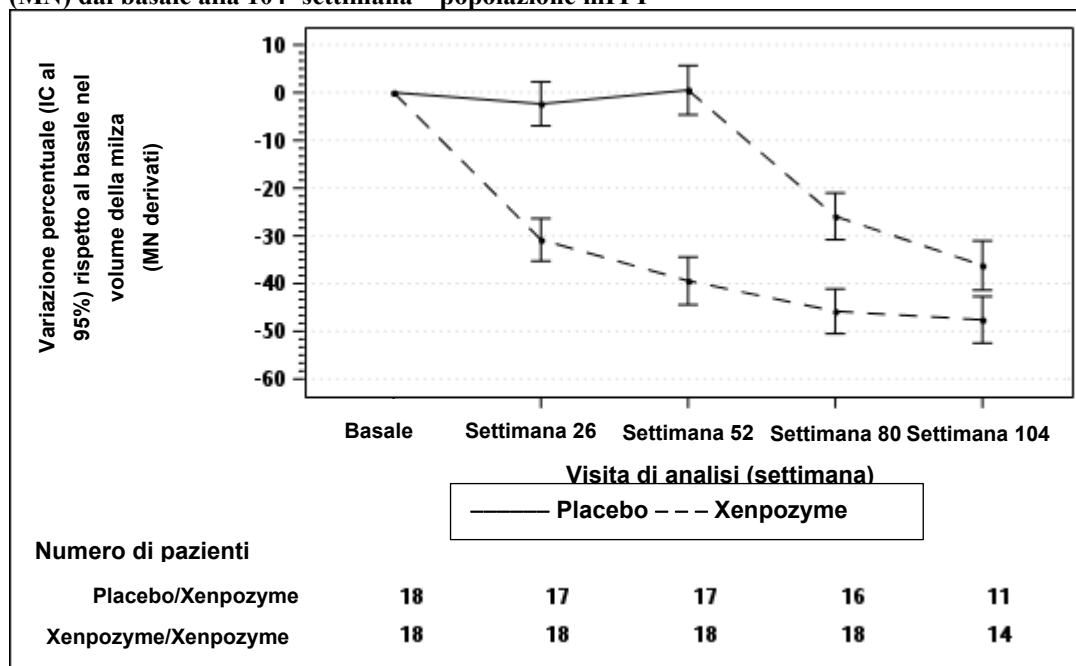


Le barre verticali rappresentano gli IC al 95% per le medie LS.

Le medie LS e gli IC al 95% si basano su un approccio di modello misto per misure ripetute, utilizzando i dati fino alla 104^a settimana.

I pazienti nel gruppo placebo/Xenpozyme hanno ricevuto il placebo fino alla 52^a settimana e sono passati successivamente a Xenpozyme.

Figura 2. Diagramma delle medie LS (IC al 95%) della variazione percentuale del volume della milza (MN) dal basale alla 104^a settimana – popolazione mITT



Le barre verticali rappresentano gli IC al 95% per le medie LS.

Le medie LS e gli IC al 95% si basano su un approccio di modello misto per misure ripetute, utilizzando i dati fino alla 104^a settimana.

I pazienti nel gruppo placebo/Xenpozyme hanno ricevuto il placebo fino alla 52^a settimana e sono passati successivamente a Xenpozyme.

Tabella 7. Variazione percentuale media di LS (ES) per 104 settimane per volume del fegato (MN) e conta delle piastrine ($10^9/l$), nei pazienti trattati con Xenpozyme, dal basale alla 104^a settimana

	Precedente gruppo trattato con olipudasi alfa	
	52 ^a settimana (inizio dell'ETP)	104 ^a settimana
N	17	14
Variazione percentuale del volume del fegato (DS)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Variazione percentuale della conta delle piastrine (DS)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: numero di pazienti

Studio di estensione in pazienti adulti

Cinque pazienti adulti che hanno partecipato ad uno studio con dose crescente, in aperto, condotto su pazienti affetti da ASMD, hanno continuato il trattamento in uno studio di estensione, in aperto, e hanno ricevuto Xenpozyme fino a >7 anni.

Durante il corso dello studio, negli adulti sono stati osservati, rispetto al basale, sostenuti miglioramenti in termini di DLco % prevista, volume di milza e fegato e conta delle piastrine (vedere Tabella 8).

Tabella 8. Variazione percentuale media (DS) dei parametri di efficacia, dal basale al 78° mese

	78° mese (N = 5)
Variazione percentuale della DLco % prevista (DS)	55,3% (48,1)
Variazione percentuale del volume della milza (DS)	-59,5% (4,7)

Variazione percentuale del volume del fegato (DS)	-43,7% (16,7)
Variazione percentuale della conta delle piastrine (DS)	38,5% (14,7)

N: numero di pazienti

Popolazione pediatrica

ASCEND-Peds (studio clinico di fase 1/2) è uno studio multicentrico, in aperto, a dose ripetuta, per valutare la sicurezza e la tollerabilità di Xenpozyme, somministrato per 64 settimane a pazienti pediatrici di età <18 anni affetti da ASMD (tipo A/B e B). Inoltre, alla 52^a settimana sono stati valutati gli obiettivi di efficacia esplorativi (*exploratory efficacy endpoint*) correlati a organomegalia, funzionalità epatica e polmonare e crescita lineare.

Un totale di 20 pazienti (4 adolescenti da 12 a <18 anni, 9 bambini da 6 a <12 anni e 7 neonati/bambini <6 anni), è stato sottoposto ad un progressivo aumento di Xenpozyme, secondo un regime di incremento della dose da 0,03 mg/kg a una dose finale (*target*) di 3 mg/kg. Il trattamento è stato somministrato attraverso infusione endovenosa una volta ogni 2 settimane per un massimo di 64 settimane. I pazienti arruolati nello studio presentavano un volume della milza ≥ 5 MN misurato mediante RM. I pazienti erano distribuiti in tutte le fasce di età da 1,5 a 17,5 anni, con entrambi i sessi equamente rappresentati. L'età media (DS) alla diagnosi di ASMD era di 2,5 (2,5) anni. Al basale, sono state osservate manifestazioni neurologiche in 8 pazienti pediatrici su 20 (40%), coerenti con una diagnosi clinica di ASMD di tipo A/B. I restanti 12 pazienti presentavano una diagnosi clinica coerente con ASMD di tipo B.

Il trattamento con Xenpozyme, alla 52^a settimana, ha determinato, rispetto al basale, miglioramenti in termini di variazione percentuale media di DLco % prevista, volume di milza e fegato, conta delle piastrine e progressione della crescita lineare (misurata sulla base del punteggio Z dell'altezza) (vedere Tabella 9).

Tabella 9. Variazione percentuale media di LS (ES) o variazione (DS) dei parametri di efficacia, dal basale alla 52^a settimana (coorte di tutte le età)

	Valore basale (n = 20)	52 ^a settimana (n = 20)
DLco % media prevista (DS)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
Variazione percentuale della DLco % prevista*		32,9 (8,3)
IC al 95%		13,4, 52,5
Volume medio della milza (MN) (DS)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Variazione percentuale del volume della milza (in MN)		-49,2 (2,0)
IC al 95%		-53,4, -45,0
Volume medio del fegato (MN) (DS)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Variazione percentuale del volume del fegato (in MN)		-40,6 (1,7)
IC al 95%		-44,1, -37,1
Conta delle piastrine media (10 ⁹ /L) (DS)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Variazione percentuale della conta delle piastrine		34,0 (7,6)
IC al 95%		17,9, 50,1
Punteggi Z dell'altezza media (DS)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Variazione dei punteggi Z dell'altezza*		0,6 (0,4)
IC al 95%		(0,38, 0,73)

*La DLco è stata valutata in 9 pazienti pediatrici di età ≥ 5 anni che erano in grado di eseguire il test e la variazione nel punteggio Z dell'altezza è stata valutata in 19 pazienti pediatrici.

Inoltre, le medie LS dei livelli plasmatici pre-infusione di ceramide e liso-sfingomieline, dopo 52 settimane di trattamento, erano diminuite, rispetto al basale, rispettivamente, del 57% (ES: 5,1) e dell'87,2% (ES: 1,3).

Gli effetti di Xenpozyme su volumi di milza e fegato, piastrine e punteggio Z dell'altezza, sono stati osservati in tutte le coorti di età pediatrica incluse nello studio.

Studio di estensione in pazienti pediatrici

Venti pazienti pediatrici che hanno partecipato allo studio ASCEND-Peds, hanno continuato il trattamento in uno studio di estensione, in aperto, e hanno ricevuto Xenpozyme fino a >5 anni. Durante il corso dello studio, nei pazienti pediatrici sono stati osservati, fino al 48° mese, miglioramenti sostenuti nei parametri di efficacia (DLco % prevista, volume di milza e fegato, conta delle piastrine, punteggi Z dell'altezza ed età dell'osso) (vedere Tabella 10).

Tabella 10. Variazione percentuale media o variazione (DS) dei parametri di efficacia (coorte di tutte le età), dal basale al 48° mese

	48° mese
N	5
Variazione percentuale della DLco % prevista (DS)	60,3 (58,5)
N	7
Variazione percentuale del volume della milza (DS)	-69,1 (4,1)
N	7
Variazione percentuale del volume del fegato (DS)	-55,4 (11,0)
N	5
Variazione percentuale della conta delle piastrine (DS)	35,8 (42,4)
N	5
Variazione dei punteggi Z dell'altezza (DS)	2,3 (0,8)
N	7
Variazione dell'età dell'osso (mesi) (DS)	18,5 (19,0)

N: numero di pazienti

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xenpozyme in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento del deficit di sfingomielinasi acida (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (PK) di olipudasi alfa è stata valutata in 49 pazienti adulti affetti da ASMD, provenienti da tutti gli studi clinici, che hanno ricevuto somministrazioni singole o multiple. Alla dose di 3 mg/kg, somministrata una volta ogni 2 settimane, allo stato stazionario (*steady state*), la media (coefficiente percentuale di variazione, CV%) della massima concentrazione (C_{max}) e dell'area sotto la curva concentrazione-tempo, nell'arco di un intervallo di somministrazione (AUC_{0-t}), erano, rispettivamente, di 30,2 µg/mL (17%) e 607 µg.h/mL (20%).

Assorbimento

Non vi è assorbimento in quanto Xenpozyme viene somministrato per via endovenosa.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di olipudasi alfa medio stimato (CV%) è di 13,1 L (18%).

Biotrasformazione

Olipudasi alfa è un enzima umano ricombinante e si prevede che venga eliminato a seguito di degradazione proteolitica in piccoli peptidi e aminoacidi.

Eliminazione

La clearance media (CV%) di olipudasi alfa è di 0,331 L/h (22%). L'emivita terminale media ($t_{1/2}$) variava da 31,9 a 37,6 ore.

Linearità/Non linearità

Olipudasi alfa ha mostrato una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi compreso tra 0,03 e 3 mg/kg. A seguito di un regime di incremento della dose da 0,1 alla dose di mantenimento di 3 mg/kg, somministrata una volta ogni 2 settimane, è stato riscontrato un accumulo minimo nei livelli plasmatici di olipudasi alfa.

Popolazioni speciali

In base al sesso, non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di olipudasi alfa.

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato che in pazienti asiatici ($n = 2$) e in pazienti di altre etnie ($n = 2$), l'esposizione rientrava negli intervalli di esposizione osservati per i pazienti caucasici.

Anziani (età ≥ 65 anni)

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha indicato una differenza di esposizione negli anziani (solo 2 pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni sono stati inclusi in studi clinici con Xenpozyme).

Pazienti pediatrici

La PK di olipudasi alfa è stata valutata in 20 pazienti pediatrici, tra cui 4 pazienti adolescenti, 9 bambini (età compresa fra 6 e meno di 12 anni) e 7 bambini/neonati (età inferiore a 6 anni) (Tabella 11). Le esposizioni a olipudasi alfa erano inferiori nei pazienti pediatrici rispetto a quelle dei pazienti adulti. Tuttavia, queste differenze non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Tabella 11. Media (CV%) dei parametri PK di olipudasi alfa, in pazienti adolescenti, bambini e bambini/neonati con ASMD, dopo somministrazione di 3 mg/kg ogni 2 settimane

Fascia di età	Età (anni)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g.h/mL}$)
Adolescenti ($n = 4$)	12, <18	27,5 (8)	529 (7)
Bambini ($n = 9$)	6, <12	24,0 (10)	450 (15)
Bambini/Neonati ($n = 7$)	<6	22,8 (8)	403 (11)

Le statistiche descrittive rappresentano le stime a posteriori (*post hoc*) delle esposizioni allo stato stazionario (*steady-state*), utilizzando l'analisi PK di popolazione.

$AUC_{0-\tau}$: area sotto la curva della concentrazione plasmatica rispetto al tempo nell'arco di un intervallo di somministrazione; C_{max} : concentrazione plasmatica massima; n: numero totale di pazienti.

Compromissione epatica

Olipudasi alfa è una proteina ricombinante e si prevede che venga eliminata a seguito di degradazione proteolitica. Pertanto, non si prevede che una funzionalità epatica compromessa influisca sulla farmacocinetica di olipudasi alfa.

Compromissione renale

Nello studio ASCEND sono stati inclusi quattro pazienti (11,1%) con compromissione renale lieve (clearance della creatinina ≥ 60 mL/min e < 90 mL/min). Nei pazienti con danno renale lieve, non sono emerse differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di olipudasi alfa. L'impatto della compromissione renale da moderata a severa sulla farmacocinetica di olipudasi alfa non è noto. Non si

prevede che olipudasi alfa venga eliminato attraverso l'escrezione renale. Pertanto, non si prevede che una compromissione renale influisca sulla farmacocinetica di olipudasi alfa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola e tossicità a dose ripetuta condotti su animali con ceppo selvatico (*wild-type*) (topi, ratti, conigli, cani e scimmie), a livelli di dose 10 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (*maximum recommended human dose*, MRHD). Non sono stati condotti studi volti a valutare il potenziale mutageno e carcinogenico di olipudasi alfa.

In topi geneticamente modificati (*knockout*) per la sfingomielinasi acida (ASMKO) (un modello di malattia per l'ASMD), è stata osservata mortalità dopo una somministrazione di dosi singole di olipudasi alfa $\geq 3,3$ volte superiori alla MRHD mediante iniezione endovenosa in bolo. Tuttavia, gli studi a dosi ripetute mostrano che la somministrazione di olipudasi alfa, secondo un regime di incremento della dose, non ha causato mortalità correlata al composto e ha ridotto la severità di altre evidenze di tossicità fino alla dose più alta testata pari a 10 volte la MRHD.

È stato osservato un aumento dell'incidenza di exencefalia quando femmine gravide di topo erano trattate quotidianamente con olipudasi alfa a livelli di esposizione paragonabili all'esposizione umana, alla dose e alla frequenza terapeutiche di mantenimento raccomandate. Questa incidenza era leggermente superiore ai dati di controllo storici. La rilevanza di questa osservazione per l'uomo non è nota. La somministrazione giornaliera endovenosa di olipudasi alfa a femmine di coniglio gravide non ha determinato malformazioni o alterazioni fetali, con esposizioni significativamente superiori all'esposizione umana, alla dose e alla frequenza terapeutiche di mantenimento raccomandate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-metionina
Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Saccarosio

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti

48 mesi.

Medicinale ricostituito

Dopo la ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili, è stata dimostrata stabilità chimica, fisica e microbiologica durante l'uso per un massimo di 24 ore a 2 °C – 8 °C o 12 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C).

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale ricostituito deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente per la diluizione, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso prima della diluizione sono responsabilità dell'utilizzatore e generalmente non devono superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C o 12 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C).

Medicinale diluito

Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), è stata dimostrata stabilità chimica, fisica e microbiologica durante l'uso a dosi tra 0,1 mg/mL e 3,5 mg/mL per 24 ore a 2 °C – 8 °C e fino a 12 ore (incluso il tempo di infusione), se conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C).

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale diluito deve essere usato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente dopo la diluizione, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e generalmente non devono superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C seguite da 12 ore (incluso il tempo di infusione), a temperatura ambiente (fino a 25 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

20 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino (di vetro, tipo I) con un tappo di liofilizzazione siliconato in clorobutil-elastomero e un sigillo in alluminio con un cappuccio di plastica rimovibile.

Ogni confezione contiene 1, 5, 10 o 25 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I flaconcini sono esclusivamente monouso.

Le infusioni devono essere somministrate in modo graduale, preferibilmente utilizzando una pompa per infusione.

Preparazione della soluzione da somministrare

La polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili, diluita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e quindi somministrata attraverso infusione endovenosa.

Le fasi di ricostituzione e diluizione devono essere completate in condizioni asettiche. Durante la preparazione della soluzione per infusione, non utilizzare mai dispositivi filtranti. Durante le fasi di ricostituzione e diluizione, evitare la formazione di schiuma.

- 1) Sulla base del peso del singolo paziente e della dose prescritta, determinare il numero di flaconcini da ricostituire.
Peso del paziente (kg) x dose (mg/kg) = dose del paziente (in mg). Dose del paziente (in mg) divisa per 20 mg/flaconcino = numero di flaconcini da ricostituire. Se il numero di flaconcini include una frazione, arrotondare al numero intero successivo.
- 2) Rimuovere dal frigorifero il numero richiesto di flaconcini e metterli da parte per circa 20-30 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente.
- 3) Ricostituire ciascun flaconcino iniettando 5,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino, utilizzando una tecnica di aggiunta lenta, goccia a goccia, contro la parete interna del flaconcino.
- 4) Inclinare e ruotare delicatamente ciascun flaconcino. Ogni flaconcino produrrà una soluzione trasparente e incolore da 4 mg/mL.

- 5) Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita all'interno dei flaconcini per rilevare la presenza di materiale particellare e scolorimento. La soluzione di Xenpozyme deve essere trasparente e incolore. Non utilizzare flaconcini che presentino particelle opache o scolorimento.
- 6) Aspirare il volume della soluzione ricostituita, corrispondente alla dose prescritta, dal numero appropriato di flaconcini e diluire con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), in una siringa o in una sacca per infusione a seconda del volume infusionale (vedere la Tabella 12 per il volume totale di infusione raccomandato sulla base dell'età e/o del peso del paziente).

Tabella 12. Volumi di infusione raccomandati

	Peso corporeo da ≥ 3 kg a < 10 kg	Peso corporeo da ≥ 10 kg a < 20 kg	Peso corporeo ≥ 20 kg (pazienti pediatrici di età < 18 anni)	Pazienti adulti (età ≥ 18 anni)
Dose (mg/kg)	Volume totale di infusione (mL)	Volume totale di infusione (mL)	Volume totale di infusione (mL)	Volume totale di infusione (mL)
0,03	Il volume cambierà sulla base del peso corporeo	Il volume cambierà sulla base del peso corporeo	5	NA
0,1	Il volume cambierà sulla base del peso corporeo	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

- Nei pazienti pediatrici, per volumi finali di infusione variabili sulla base del peso corporeo (vedere Tabella 12):
 - in una siringa vuota da 10 mL, preparare una soluzione per infusione a 0,1 mg/mL aggiungendo 0,25 mL (1 mg) della soluzione ricostituita preparata al punto 3) e 9,75 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)
 - calcolare il volume (mL) necessario per ottenere la dose del paziente (mg).
Esempio: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/mL} = 3 \text{ mL}$.
- Istruzioni di diluizione per un volume totale compreso fra ≥ 5 mL e ≤ 20 mL, con l'uso di una siringa:
 - iniettare lentamente il volume richiesto di soluzione ricostituita contro la parete interna della siringa vuota
 - aggiungere lentamente la quantità sufficiente di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per ottenere il volume totale di infusione richiesto (evitare la formazione di schiuma all'interno della siringa).
- Istruzioni di diluizione per un volume totale ≥ 50 mL con l'uso di una sacca per infusione:
 - sacca per infusione vuota:
 - nella sacca per infusione sterile, di dimensioni appropriate, iniettare lentamente il volume richiesto di soluzione ricostituita al punto 3)
 - aggiungere lentamente la quantità sufficiente di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per ottenere il volume totale di infusione richiesto (evitare la formazione di schiuma all'interno della sacca)
 - sacca per infusione preriempita:
 - prelevare dalla sacca per infusione preriempita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) il volume di soluzione fisiologica normale per ottenere un volume finale come specificato nella Tabella 12

- aggiungere lentamente nella sacca per infusione il volume richiesto di soluzione ricostituita al punto 3) (evitare la formazione di schiuma all'interno della sacca).
- 7) Per miscelare, capovolgere delicatamente la siringa o la sacca per infusione. Non agitare. Trattandosi di una soluzione proteica, dopo la diluizione si verifica occasionalmente una lieve flocculazione (descritta come sottili fibre traslucide).
 - 8) Durante la somministrazione, la soluzione diluita deve essere filtrata attraverso un filtro in linea a basso legame proteico da 0,2 µm.
 - 9) Una volta completata l'infusione, la linea di infusione deve essere lavata con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) alla stessa velocità di infusione utilizzata per l'ultima parte dell'infusione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Xenpozyme in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente i contenuti e il formato del materiale educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto dei materiali.

Il materiale educativo mira a ridurre al minimo problemi di sicurezza specifici.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui Xenpozyme è commercializzato, tutti gli operatori sanitari (HCP) e i pazienti/assistenti (*caregiver*) per i quali si prevede di prescrivere, dispensare e utilizzare Xenpozyme, abbiano accesso a/ricevano il seguente messaggio educativo da diffondere attraverso enti professionali:

- Materiale educativo per HCP
- Materiale educativo per pazienti/assistenti (*caregiver*)

1. Materiale educativo per HCP

- 1.1. Guida per HCP, nel contesto domestico di infusione, inclusi gli infermieri
La guida HCP include i seguenti elementi chiave:

- sulla prima pagina, i recapiti del medico prescrittore/curante/centro che possono essere raggiungibili in qualunque momento
- promemoria per leggere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) prima di iniziare il trattamento
- per garantire la consapevolezza del rischio di immunogenicità, il relativo monitoraggio e la relativa gestione, la guida include quanto segue:
 - la necessità per gli HCP/infermieri addetti all'infusione domiciliare di ricevere formazione sulle misure di emergenza e di avere disponibile la strumentazione per la rianimazione prima di iniziare a prestare assistenza;
 - informazioni su segni e sintomi di reazioni associate all'infusione (IAR), ipersensibilità severa o anafilassi e azioni raccomandate per la gestione di reazioni avverse da farmaci (ADR), qualora dovessero verificarsi;
 - promemoria per somministrare solo la dose di mantenimento (mg/kg) come prescritto dal medico curante/prescrittore
- istruzioni per contattare il medico prescrittore /curante se il paziente ha manifestato segni/sintomi di IAR, ipersensibilità, anafilassi o se una o più infusioni del paziente vengono saltate o ritardate
- valutazione medica del paziente prima della somministrazione dell'infusione a domicilio
- requisiti e organizzazione dell'infusione domiciliare, inclusi strumentazione, pre-medicazione e trattamenti di emergenza
- dettagli e istruzioni su preparazione, ricostituzione, diluizione e somministrazione del prodotto per prevenire il rischio di errori terapeutici
- il modello di calcolo per preparare la soluzione per infusione sulla base della dose di mantenimento prescritta e del peso corporeo del paziente, con le istruzioni per registrare il calcolo e la data di infusione
- il modello di calcolo può essere utilizzato come base per registrare i dettagli dell'infusione nella cartella clinica del paziente

- promemoria per verificare se sono necessarie forniture aggiuntive.

2. Materiale educativo per il paziente:

2.1 Scheda paziente per pazienti/assistenti (*caregiver*)

La scheda per il paziente include i seguenti elementi:

- istruzione ai pazienti/assistenti (*caregiver*) di richiedere assistenza medica urgente in caso di comparsa o peggioramento di eventuali segni e sintomi di IAR, ipersensibilità severa o anafilassi elencati nella scheda, durante e dopo l'infusione, e di riferire l'evento al medico curante/prescrittore
- recapiti del medico prescrittore/curante/centro che possono essere raggiunti in qualunque momento
- promemoria per le donne in età fertile per discutere, con il medico prescrittore/curante, la necessità di misure contraccettive
- promemoria per le donne in età fertile di contattare il proprio medico prescrittore/curante se si sospetta una gravidanza o se si sta pianificando una gravidanza.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xenpozyme 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
olipudasi alfa

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 20 mg di olipudasi alfa.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche:

L-metionina

Sodio fosfato dibasico eptaidrato

Sodio fosfato monobasico monoidrato

Saccarosio

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino

5 flaconcini

10 flaconcini

25 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

Per maggiori informazioni, scansionare il codice QR o visitare la pagina www.xenpozyme.info.sanofi

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Utilizzare immediatamente dopo la diluizione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Genzyme Europe B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1659/001 1 flaoncino
EU/1/22/1659/002 5 flaoncini
EU/1/22/1659/003 10 flaoncini
EU/1/22/1659/004 25 flaoncini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Xenpozyme 20 mg polvere per concentrato
olipudasi alfa
Uso EV dopo ricostituzione e diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

20 mg

6. ALTRO

Genzyme Europe B.V.-NL

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xenpozyme 20 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione olipudasi alfa

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Xenpozyme e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Xenpozyme
3. Come viene somministrato Xenpozyme
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xenpozyme
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Xenpozyme e a cosa serve

Cos'è Xenpozyme

Xenpozyme contiene un enzima chiamato olipudasi alfa.

A cosa serve Xenpozyme

Xenpozyme è utilizzato per trattare un disturbo ereditario chiamato deficit di sfingomielinasi acida (ASMD). È usato in bambini e adulti con ASMD di tipo A/B o tipo B per trattare i segni e i sintomi dell'ASMD non correlati al sistema nervoso centrale.

Come funziona Xenpozyme

Nei pazienti affetti da ASMD l'enzima sfingomielinasi acida non funziona in maniera adeguata. Ciò si traduce nell'accumulo di una sostanza chiamata sfingomielina, che danneggia organi come milza, fegato, cuore, polmoni e sangue. Olipudasi alfa funziona allo stesso modo dell'enzima naturale e quindi agisce come suo sostitutivo, riducendo l'accumulo di sfingomielina negli organi e trattando i segni e i sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Xenpozyme

Non deve ricevere Xenpozyme

- Se ha manifestato reazioni allergiche (anafilattiche) rischiose per la vita verso olipudasi alfa (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni" sotto) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Potrebbe manifestare effetti indesiderati noti come reazioni associate all'infusione che potrebbero essere causate dall'infusione (fleboclisi) del medicinale. Questi effetti collaterali possono verificarsi durante la somministrazione di Xenpozyme o entro 24 ore dopo l'infusione.

Possono includere reazioni allergiche (vedere paragrafo 4) e sintomi quali mal di testa, eruzione cutanea pruriginosa (orticaria), febbre, nausea, vomito e prurito alla pelle.

Se ritiene di avere una reazione associata all'infusione, **informi immediatamente il medico.**

Se durante l'infusione manifesta una grave reazione allergica, il medico interromperà l'infusione e le fornirà un trattamento medico appropriato. Il medico valuterà i rischi e i benefici della somministrazione di ulteriori dosi di Xenpozyme.

Se presenta una reazione associata all'infusione lieve o moderata, il medico o l'infermiere potrebbe interrompere temporaneamente l'infusione, ridurre la velocità di infusione e/o ridurre la dose.

Il medico potrebbe anche somministrarle (o farle somministrare) altri farmaci per prevenire o gestire eventuali reazioni allergiche.

Prima di iniziare il trattamento, il medico le prescriverà gli esami del sangue per controllare la funzionalità del fegato (misurando i livelli degli enzimi epatici) e, successivamente, a intervalli regolari, man mano che le dosi vengono adeguate (vedere paragrafo 3).

Altri medicinali e Xenpozyme

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o all'infermiere prima di prendere questo medicinale.

Non vi è alcuna esperienza con l'uso di Xenpozyme nelle donne in gravidanza. Xenpozyme, se assunto da una donna durante la gravidanza, può essere dannoso per il feto. Xenpozyme deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario. Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi durante l'uso di Xenpozyme.

Non è noto se Xenpozyme passi nel latte materno. Informi il medico se sta allattando o ha intenzione di farlo. Il medico la aiuterà quindi a decidere se interrompere l'allattamento al seno o se interrompere l'assunzione di Xenpozyme, considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio di Xenpozyme per la madre.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Xenpozyme può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari in quanto può causare un abbassamento della pressione sanguigna (che le può dare una sensazione di mancamento).

Xenpozyme contiene sodio

Questo medicinale contiene in ogni flaconcino 3,02 mg di sodio (componente principale del sale da cucina). Questo equivale allo 0,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta per un adulto o un adolescente e a $\leq 0,38\%$ dell'assunzione massima giornaliera accettabile di sodio per bambini al di sotto dei 16 anni di età.

3. Come viene somministrato Xenpozyme

Xenpozyme viene somministrato mediante una flebo (infusione) sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nel trattamento dell'ASMD o di altre malattie metaboliche.

La dose raccomandata da ricevere è basata sul peso corporeo ed è somministrata ogni due settimane. Il trattamento inizia con una dose bassa del medicinale, che viene gradualmente aumentata.

L'infusione di solito dura dalle 3 alle 4 ore circa, ma può essere più breve o più lunga in base al giudizio del medico; inoltre, può essere più breve durante il periodo in cui la dose viene aumentata.

Pazienti adulti

La dose iniziale raccomandata di Xenpozyme è di 0,1 mg per ogni kg di peso corporeo. Questa viene aumentata in maniera programmata ad ogni somministrazione successiva, fino a raggiungere la dose raccomandata di 3 mg per ogni kg di peso corporeo, ogni 2 settimane. In genere sono necessarie fino a 14 settimane per raggiungere la dose raccomandata, ma potrebbe servire più tempo in base al giudizio del medico.

Bambini

La dose iniziale raccomandata di Xenpozyme è di 0,03 mg per ogni kg di peso corporeo. Le dosi successive devono essere aumentate in maniera programmata fino a raggiungere la dose raccomandata di 3 mg per ogni kg di peso corporeo ogni 2 settimane. In genere sono necessarie fino a 16 settimane per raggiungere la dose raccomandata, ma potrebbe servire più tempo, in base al giudizio del medico.

Infusione domiciliare

In caso di assunzione di una dose stabile e di un buon livello di tolleranza delle infusioni di Xenpozyme, il medico potrebbe prendere in considerazione l'infusione domiciliare. La decisione di passare all'infusione domiciliare deve essere presa previa valutazione e raccomandazione da parte del medico. Se durante un'infusione di Xenpozyme, manifesta un effetto collaterale, la persona che le sta somministrando l'infusione domiciliare può interrompere l'infusione e avviare un trattamento medico appropriato.

Istruzioni per l'uso corretto

Xenpozyme viene somministrato attraverso infusione endovenosa (flebo endovenosa). Viene fornito sotto forma di polvere che deve essere miscelata con acqua sterile prima della somministrazione.

Se le viene somministrato più Xenpozyme del necessario

Informi immediatamente il medico se sospetta un cambiamento rispetto all'infusione consueta. Poiché Xenpozyme sarà somministrato da un operatore sanitario, è improbabile che si verifichi un sovradosaggio.

Se salta un'infusione di Xenpozyme

È importante ricevere l'infusione ogni 2 settimane. Un'infusione è considerata saltata se non viene somministrata entro 3 giorni dalla somministrazione programmata. A seconda del numero di dosi saltate, il medico potrebbe dover ricominciare la somministrazione da una dose più bassa.

Se ha saltato un'infusione o non è in grado di presentarsi a un appuntamento programmato, contatti immediatamente il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Casi di reazioni associate all'infusione sono stati osservati mentre i pazienti ricevevano il farmaco o entro 24 ore dopo l'infusione.

Gli effetti collaterali più gravi possono includere reazioni allergiche gravi e improvvise, eruzione cutanea pruriginosa (orticaria), eruzione cutanea, aumento degli enzimi epatici e battito cardiaco irregolare.

Deve informare immediatamente il medico se manifesta una reazione associata all'infusione o una reazione allergica.

Se manifesta una reazione all'infusione, le potrebbero essere somministrati altri medicinali per trattare o aiutare a prevenire reazioni future. Qualora la reazione all'infusione fosse grave, il medico potrebbe interrompere l'infusione di Xenpozyme e iniziare la somministrazione di un trattamento medico appropriato.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10):

- mal di testa
- febbre
- eruzione cutanea pruriginosa (orticaria)
- nausea
- vomito
- dolore addominale (ventre)
- dolori muscolari
- prurito alla pelle
- aumento dei valori degli esami del sangue indicativi di un'infezione
-

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10):

- eruzione cutanea (diversi tipi di eruzione cutanea talvolta con pizzicore)
- dolore alla parte alta dell'addome
- stanchezza
- esami del sangue anomali per la funzionalità del fegato
- diarrea
- arrossamento della pelle
- dolore articolare
- mal di schiena
- brividi
- respirazione difficoltosa
- fastidio all'addome
- dolore osseo
- dolore
- pressione sanguigna bassa
- battito cardiaco forzato che può essere rapido o irregolare
- battito cardiaco accelerato
- dolore al fegato
- reazioni allergiche gravi
- sensazione di forte calore
- irritazione della gola e delle corde vocali
- tensione e gonfiore della gola
- respiro sibilante
- lesioni della pelle (come lesioni solide in rilievo o rosse piatte)
- rapido gonfiore sotto la pelle in aree quali viso, gola, braccia e gambe, che può essere rischioso per la vita se il gonfiore della gola arriva ad ostruire le vie aeree
- dolore di stomaco
- prurito agli occhi o occhi arrossati
- fastidio agli occhi
- debolezza
- esami del sangue anomali indicativi di infiammazione
- reazioni correlate alla sede del catetere, tra cui dolore, pizzicore o gonfiore

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il [sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xenpozyme

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Xenpozyme dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Dopo la diluizione si consiglia di utilizzare immediatamente la soluzione.

Se non utilizzata immediatamente, la soluzione ricostituita può essere conservata per un massimo di 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o fino a 12 ore a temperatura ambiente (fino a 25 °C).

Dopo la diluizione, la soluzione può essere conservata per un massimo di 24 ore a 2 °C – 8 °C, seguite da 12 ore (incluso il tempo di infusione) a temperatura ambiente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al medico o all'infermiere come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xenpozyme

- Il principio attivo è olipudasi alfa. Un flaconcino contiene 20 mg di olipudasi alfa.
- Gli altri componenti sono:
 - L-metionina
 - sodio fosfato dibasico eptaidrato
 - sodio fosfato monobasico monoidrato
 - saccarosio

Vedere paragrafo 2 Xenpozyme contiene sodio.

Descrizione dell'aspetto di Xenpozyme e contenuto della confezione

Xenpozyme è una polvere per concentrato per soluzione per infusione in flaconcino (20 mg/flaconcino).

Si tratta di una polvere liofilizzata da bianca a biancastra.

Dopo la miscelazione con acqua sterile, si ottiene una soluzione trasparente e incolore. La soluzione deve essere ulteriormente diluita prima dell'infusione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Paesi Bassi

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>. <Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.>

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: www.xenpozyme.info.sanofi, oppure scansionando il codice QR riportato di seguito (e sulla scatola esterna) con uno smartphone.

<segnaposto per il codice QR>

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Preparazione della soluzione da somministrare

La polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituita con acqua per preparazioni iniettabili, diluita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) e quindi somministrata attraverso infusione endovenosa.

Le fasi di ricostituzione e diluizione devono essere completate in condizioni asettiche. Durante la preparazione della soluzione per infusione, non usare mai dispositivi filtranti. Durante le fasi di ricostituzione e di diluizione, evitare la formazione di schiuma.

- 1) Sulla base del peso del singolo paziente e alla dose prescritta, determinare il numero di flaconcini da ricostituire.
Peso del paziente (kg) x dose (mg/kg) = dose del paziente (in mg). Dose del paziente (in mg) divisa per 20 mg/flaconcino = numero di flaconcini da ricostituire. Se il numero di flaconcini include una frazione, arrotondare al numero intero successivo.
- 2) Rimuovere dal frigorifero il numero richiesto di flaconcini e metterli da parte per circa 20-30 minuti affinché raggiungano la temperatura ambiente.
- 3) Ricostituire ciascun flaconcino iniettando 5,1 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino utilizzando una tecnica di aggiunta lenta, goccia a goccia, contro la parete interna del flaconcino.
- 4) Inclinare e ruotare delicatamente ciascun flaconcino. Ogni flaconcino produrrà una soluzione trasparente e incolore da 4 mg/mL.
- 5) Ispezionare visivamente la soluzione ricostituita all'interno dei flaconcini per rilevare la presenza di materiale particellare e scolorimento. La soluzione di Xenpozyme deve essere trasparente e incolore. Non utilizzare flaconcini che presentino particelle opache o scolorimento.
- 6) Aspirare il volume della soluzione ricostituita, corrispondente alla dose prescritta, dal numero appropriato di flaconcini e diluire con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), in una siringa o in una sacca per infusione, a seconda del volume infusionale (vedere la Tabella 1 per il volume totale di infusione raccomandato sulla base dell'età e/o del peso del paziente).

Tabella 1 – Volumi di infusione raccomandati

	Peso corporeo da ≥ 3 kg a < 10 kg	Peso corporeo da ≥ 10 kg a < 20 kg	Peso corporeo ≥ 20 kg (pazienti pediatrici di età < 18 anni)	Pazienti adulti (età ≥ 18 anni)
Dose (mg/kg)	Volume totale di infusione (mL)	Volume totale di infusione (mL)	Volume totale di infusione (mL)	Volume totale di infusione (mL)
0,03	Il volume cambierà sulla base del peso corporeo	Il volume cambierà sulla base del peso corporeo	5	NA
0,1	Il volume cambierà sulla base del peso corporeo	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

- Nei pazienti pediatrici, per volumi finali di infusione variabili sulla base del peso corporeo (vedere Tabella 1):
 - in una siringa vuota da 10 mL, preparare una soluzione per infusione a 0,1 mg/ mL, aggiungendo 0,25 mL (1 mg) della soluzione ricostituita preparata al punto 3) e 9,75 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%)
 - calcolare il volume (mL) necessario per ottenere la dose del paziente (mg).
Esempio: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/mL} = 3 \text{ mL}$
 - Istruzioni di diluizione per un volume totale compreso fra ≥ 5 mL e ≤ 20 mL, con l'uso di una siringa:
 - iniettare lentamente il volume richiesto di soluzione ricostituita contro la parete interna della siringa vuota
 - aggiungere lentamente la quantità sufficiente di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per ottenere il volume totale di infusione richiesto (evitare la formazione di schiuma all'interno della siringa).
 - Istruzioni di diluizione per un volume totale ≥ 50 mL, con l'uso di una sacca per infusione:
 - sacca per infusione vuota:
 - nella sacca per infusione sterile, di dimensioni appropriate, iniettare lentamente il volume richiesto di soluzione ricostituita al punto 3)
 - aggiungere lentamente la quantità sufficiente di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per ottenere il volume totale di infusione richiesto (evitare la formazione di schiuma all'interno della sacca)
 - sacca per infusione preriempita:
 - prelevare dalla sacca per infusione preriempita con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) il volume di soluzione fisiologica normale per ottenere un volume finale come specificato nella Tabella 1
 - aggiungere lentamente nella sacca per infusione il volume richiesto della soluzione ricostituita al punto 3) (evitare la formazione di schiuma all'interno della sacca).
- 7) Per miscelare, capovolgere delicatamente la siringa o la sacca per infusione. Non agitare. Trattandosi di una soluzione proteica, dopo la diluizione si verifica occasionalmente una lieve flocculazione (descritta come sottili fibre traslucide).
- 8) Durante la somministrazione, la soluzione diluita deve essere filtrata attraverso un filtro in linea a basso legame proteico, da 0,2 μm .

- 9) Una volta completata l'infusione, la linea di infusione deve essere lavata con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), alla stessa velocità di infusione utilizzata per l'ultima parte dell'infusione.