

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xenpozyme 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 20 mg olipudazės alfa (*olipudasum alfa*)\*.

Po ištirpinimo kiekviename flakone yra po 4 mg olipudazės alfa mililitre. Prieš vartojimą kiekvieno flakono turinį reikia dar kartą praskiesti (žr. 6.6 skyrių).

\*Olipudazė alfa yra rekombinantinė žmogaus rūgštinė sfingomielinazė, pagaminta kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelių linijoje taikant rekombinantinę DNR technologiją.

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 3,02 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).  
Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Xenpozyme skirtas kaip fermentų pakeičiamoji terapija ne centrinėje nervų sistemoje (CNS) pasireiškiančios rūgštinės sfingomielinazės stokos (RSMS) gydymui vaikams ir suaugusiems pacientams, kuriems yra A/B tipo arba B tipo liga.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Xenpozyme turi prižiūrėti sveikatos priežiūros specialistas, turintis RSMS ar kitokių paveldimų medžiagų apykaitos sutrikimų gydymo patirties. Xenpozyme infuziją turi atlikti sveikatos priežiūros specialistas, turintis galimybę skirti reikiamą medicininę pagalbą kontroliuojant galimai sunkias reakcijas, tokias kaip sunkios sisteminės padidėjusio jautrumo reakcijos.

### Dozavimas

Vykstant greitam olipudazės alfa sukeltam susikaupusio sfingomielino (SM) metabolizmui, susidaro uždegimą skatinančių skilimo produktų, kurie gali sukelti su infuzija susijusias reakcijas ir (arba) laikiną kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą. Dozės didinimo schema gali sumažinti daugumos tokių nepageidaujamų reiškinių riziką (žr. 5.3 skyrių).

Pacientams, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra  $\leq 30$ , Xenpozyme dozė yra paremta faktiniu kūno svoriu, o pacientams, kurių KMI yra  $> 30$  – optimaliu kūno svoriu (žr. poskyrį apie pacientus, kurių KMI yra  $> 30$ ).

## Suaugusiesiems

### *Dozės didinimo fazė*

Rekomenduojama pradinė Xenpozyme dozė suaugusiesiems yra 0,1 mg/kg\* (taip pat žr. poskyrį apie praleistas dozes, kur pateikiama papildomų rekomendacijų), po to dozė turi būti didinama remiantis dozės didinimo schema, kuri yra pateikta 1 lentelėje.

### **1 lentelė. Dozės didinimo schema suaugusiesiems**

Suaugę pacientai (≥ 18 metų)	
Pirmoji dozė (1-oji / 0-ė savaitė)	0,1 mg/kg*
Antroji dozė (2-oji savaitė)	0,3 mg/kg*
Trečioji dozė (4-oji savaitė)	0,3 mg/kg*
Ketvirtoji dozė (6-oji savaitė)	0,6 mg/kg*
Penktoji dozė (8-oji savaitė)	0,6 mg/kg*
Šeštoji dozė (10-oji savaitė)	1 mg/kg*
Septintoji dozė (12-oji savaitė)	2 mg/kg*
Aštuntoji dozė (14-oji savaitė)	3 mg/kg* (rekomenduojama palaikomoji dozė)

\* Pacientams, kurių KMI ≤ 30, naudojamas faktinis kūno svoris. Pacientams, kurių KMI > 30, naudojamas optimalus kūno svoris, kaip aprašyta toliau.

### *Palaikomoji fazė*

Rekomenduojama palaikomoji Xenpozyme dozė yra 3 mg/kg\* kas 2 savaites.

\* Pacientams, kurių KMI ≤ 30, naudojamas faktinis kūno svoris. Pacientams, kurių KMI > 30, naudojamas optimalus kūno svoris, kaip aprašyta toliau.

## Vaikų populiacija

### *Dozės didinimo fazė*

Rekomenduojama pradinė Xenpozyme dozė vaikams yra 0,03 mg/kg\*, po to dozė turi būti didinama remiantis dozės didinimo schema, kuri yra pateikta 2 lentelėje.

### **2 lentelė. Dozės didinimo schema vaikams**

Vaikai (nuo 0 iki < 18 metų)	
Pirmoji dozė (1-oji / 0-ė savaitė)	0,03 mg/kg*
Antroji dozė (2-oji savaitė)	0,1 mg/kg*
Trečioji dozė (4-oji savaitė)	0,3 mg/kg*
Ketvirtoji dozė (6-oji savaitė)	0,3 mg/kg*
Penktoji dozė (8-oji savaitė)	0,6 mg/kg*
Šeštoji dozė (10-oji savaitė)	0,6 mg/kg*
Septintoji dozė (12-oji savaitė)	1 mg/kg*
Aštuntoji dozė (14-oji savaitė)	2 mg/kg*
Devintoji dozė (16-oji savaitė)	3 mg/kg* (rekomenduojama palaikomoji dozė)

\* Pacientams, kurių KMI ≤ 30, naudojamas faktinis kūno svoris. Pacientams, kurių KMI > 30, naudojamas optimalus kūno svoris, kaip aprašyta toliau.

### *Palaikomoji fazė*

Rekomenduojama palaikomoji Xenpozyme dozė yra 3 mg/kg\* kas 2 savaites.

\* Pacientams, kurių KMI ≤ 30, naudojamas faktinis kūno svoris. Pacientams, kurių KMI > 30, naudojamas optimalus kūno svoris, kaip aprašyta toliau.

### Pacientai, kurių KMI > 30

Suaugusiems ir vaikams, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra > 30, Xenpozyme dozei apskaičiuoti naudojamas kūno svoris yra apskaičiuojamas toliau nurodytu metodu (dozės didinimo ir palaikomajai fazėms).

Dozės apskaičiavimui naudojamas kūno svoris (kg) = 30 × (faktinis ūgis m)<sup>2</sup>

Pavyzdys:

Pacientui, kurio:

KMI yra 38,

kūno svoris yra 110 kg,

ūgis yra 1,7 m,

skiriama dozė yra apskaičiuojama naudojant kūno svorį  $30 \times 1,7^2 = 86,7$  kg.

### Praleistos dozės

Dozė yra laikoma praleista, jeigu ji nebuvo skirta 3 dienų laikotarpiu nuo numatytos datos. Praleidus Xenpozyme dozę, kitą dozę reikia suvartoti taip, kaip aprašyta toliau, kiek įmanoma greičiau. Po to vaistinis preparatas turi būti skiriamas kas 2 savaites nuo paskutinio pavartojimo datos.

#### Dozės didinimo fazės metu

- Jeigu praleidžiama 1 infuzija: prieš atnaujinant dozės didinimą remiantis suaugusiems (1 lentelė) ar vaikams (2 lentelė) taikoma schema, reikia skirti paskutinę toleruotą dozę.
- Jeigu viena po kitos praleidžiamos 2 infuzijos: prieš atnaujinant dozės didinimą remiantis 1 lentele ar 2 lentele, reikia skirti 1 lygiu mažesnę dozę nei paskutinė toleruota dozė (kai minimali dozė yra 0,3 mg/kg).
- Jeigu viena po kitos praleidžiamos 3 ar daugiau infuzijų: dozės didinimą reikia atnaujinti 0,3 mg/kg doze remiantis 1 lentele ar 2 lentele.

Kai po praleistos dozės skiriama kita infuzija, jeigu skiriama dozė yra 0,3 arba 0,6 mg/kg, tokią dozę reikia skirti du kartus, remiantis 1 lentele ar 2 lentele.

#### Palaikomosios fazės metu

- Jeigu praleidžiama 1 palaikomoji infuzija: reikia skirti palaikomąją dozę ir atitinkamai koreguoti gydymo grafiką.
- Jeigu viena po kitos praleidžiamos 2 palaikomosios infuzijos: reikia skirti 1 lygiu mažesnę dozę nei palaikomoji dozė (t. y. 2 mg/kg). Kitoms infuzijoms reikia skirti palaikomąją dozę (3 mg/kg) kas 2 savaites.
- Jeigu viena po kitos praleidžiamos 3 ar daugiau palaikomųjų infuzijų: reikia atnaujinti dozės didinimą nuo 0,3 mg/kg dozės remiantis 1 lentele ar 2 lentele.

### Transaminazių aktyvumo stebėjimas

Transaminazių (alanino aminotransferazės [ALT] ir aspartato aminotransferazės [AST]) aktyvumą būtina nustatyti prieš gydymo pradžią ir jį stebėti bet kuriuo dozės didinimo fazės laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių). Jeigu transaminazių aktyvumas prieš infuziją yra padidėjęs virš pradinio rodmens ir daugiau kaip 2 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR), galima koreguoti Xenpozyme dozę (pakartoti ankstesnę dozę arba ją sumažinti) arba gydymą laikinai sustabdyti, atsižvelgiant į transaminazių aktyvumo padidėjimo laipsnį. Jeigu pacientui reikia koreguoti dozę arba sustabdyti gydymą, gydymas turi būti atnaujinamas remiantis 1 lentelėje ir 2 lentelėje (atitinkamai suaugusiems ir vaikams) pateikta dozės didinimo schema ir rekomendacijomis praleidus dozes (žr. poskyrį apie praleistas dozes).

### Ypatingos populiacijos

#### Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

### Vartojimo metodas

Xenpozyme yra skirtas tik leisti į veną. Infuziją būtina atlikti laipsniškai ir rekomenduojama naudoti infuzinę pompą.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Po ištirpinimo ir praskiedimo tirpalą reikia infuzuoti į veną. Infuzijos metu jos greitį reikia didinti etapais tik tuo atveju, jeigu neatsiranda su infuzija susijusių reakcijų (kaip elgtis pasireiškus su infuzija susijusioms reakcijoms, nurodyta 4.4 skyriuje). Infuzijos greitis ir infuzijos trukmė n (+/- 5 min.) kiekvienam infuzijos etapui yra nurodyti 3 lentelėje ir 4 lentelėje:

### **2 lentelė. Infuzijos greitis ir infuzijos trukmė suaugusiems pacientams**

Dozė (mg/kg)	Infuzijos greitis Infuzijos trukmė				Apytikslė infuzijos trukmė
	1 etapas	2 etapas	3 etapas	4 etapas	
0,1	20 ml/val. 20 min.	60 ml/val. 15 min.	NA	NA	35 min.
Nuo 0,3 iki 3	3,33 ml/val. 20 min.	10 ml/val. 20 min.	20 ml/val. 20 min.	33,33 ml/val. 160 min.	220 min.

val.: valanda; min: minutė; NA: neaktualu

### **4 lentelė. Infuzijos greitis ir infuzijos trukmė vaikams**

Dozė (mg/kg)	Infuzijos greitis Infuzijos trukmė				Apytikslė infuzijos trukmė
	1 etapas	2 etapas	3 etapas	4 etapas	
0,03	0,1 mg/kg/val. visu infuzijos laikotarpiu	NA	NA	NA	18 min.
0,1	0,1 mg/kg/val. 20 min.	0,3 mg/kg/val. iki galo	NA	NA	35 min.
0,3	0,1 mg/kg/val. 20 min.	0,3 mg/kg/val. 20 min.	0,6 mg/kg/val. iki galo	NA	60 min.
0,6	0,1 mg/kg/val. 20 min.	0,3 mg/kg/val. 20 min.	0,6 mg/kg/val. 20 min.	1 mg/kg/val. iki galo	80 min.
1					100 min.
2					160 min.
3					220 min.

val.: valanda; min: minutė; NA: neaktualu

Infuzijos metu būtina stebėti, ar neatsiranda su infuzija susijusių reakcijų (SISR) požymių ir simptomų, tokių kaip galvos skausmas, dilgėlinė, karščiavimas, pykinimas ir vėmimas, bei kitokių padidėjusio jautrumo požymių ar simptomų. Atsižvelgiant į simptomų sunkumą, infuziją galima sulėtinti, sustabdyti ar nutraukti bei pagal poreikį pradėti tinkamą medicininį tyrimą.

Jeigu pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo ir (arba) anafilaksinė reakcija, gydymą Xenpozyme būtina nedelsiant nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Infuzijos pabaigoje (kai švirkštas ar infuzijos maišelis tampa tuščias), infuzinę sistemą būtina praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, naudojant tą patį infuzijos greitį, koks buvo naudojamas paskutiniu infuzijos etapu.

#### Infuzijos namuose palaikomosios fazės metu

Infuzijos namuose prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui gali būti svarstomos pacientams, kurie vartoja palaikomąją dozę ir infuziją toleruoja gerai. Sprendimas dėl infuzijų atlikimo pacientui namuose turi būti priimtas tai įvertinus vaistinių preparatų skiriančiam gydytojui bei jam rekomendavus.

Skiriant Xenpozyme, turi būti paruoštos tinkamos medicininės pagalbos priemonės, įskaitant personalą, apmokytą teikti pagalbą skubiais atvejais. Jeigu pasireiškia anafilaksija arba kitokia ūminė reakcija, būtina nedelsiant nutraukti Xenpozyme infuziją, pradėti tinkamą medicininį gydymą ir kreiptis į gydytoją. Jeigu pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo reakcija, kitas infuzijas galima atlikti tik ten, kur yra gaivinimo priemonių. Infuzijas atliekant namuose, dozė ir infuzijos greitis turi išlikti stabilūs ir juos galima keisti tik prižiūrint vaistinių preparatų skiriančiam gydytojui. Jeigu praleidžiama dozė ar infuzija pavėlinama, būtina kreiptis į vaistinių preparatų skiriančią gydytoją.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Gyvybei pavojų keliantis padidėjęs jautrumas (anafilaksinė reakcija) olipudazei alfa arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai (žr. 4.4 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### Prasiskverbimo per kraujo-smegenų barjerą nebuvimas

Xenpozyme prasiskverbimas per kraujo-smegenų barjerą ar ligos pasireiškimo CNS moduliavimas nėra tikėtini.

#### Su infuzija susijusios reakcijos (SISR)

Klinikinių tyrimų metu SISR atsirado maždaug 58 % Xenpozyme gydytų pacientų. Tokios SISR apėmė padidėjusio jautrumo reakcijas ir ūminės fazės reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Dažniausios SISR buvo galvos skausmas, dilgėlinė, karščiavimas, pykinimas ir vėmimas (žr. 4.8 skyrių). SISR paprastai atsirado infuzijos laikotarpiu ir iki 24 valandų po infuzijos pabaigos.

#### Padidėjęs jautrumas / anafilaksija

Pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją, Xenpozyme gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu padidėjusio jautrumo reakcijų atsirado 7 (17,5 %) suaugusiesiems ir 9 (45 %) vaikams, įskaitant vieną vaiką, kuriam pasireiškė anafilaksija.

#### Gydymas

Pacientus būtina atidžiai stebėti infuzijos metu bei atitinkamą laikotarpį po jos, remiantis klinikiniu sprendimu. Pacientus būtina informuoti apie galimus padidėjusio jautrumo / anafilaksijos simptomus ir nurodyti nedelsiant kreiptis į medikus jiems pasireiškus. SISR gydymas turi būti paremtas požymių ir simptomų sunkumu, gali tekti laikinai sustabdyti Xenpozyme infuziją, sumažinti infuzijos greitį ir (arba) skirti tinkamą medicininį gydymą.

Jeigu pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo arba anafilaksinė reakcija, būtina nedelsiant nutraukti Xenpozyme vartojimą ir pradėti tinkamą medicininį gydymą. Pacientui, kuriam klinikinio tyrimo metu pasireiškė anafilaksija, buvo skirtas jam adaptuotas desensibilizuojamasis gydymas ir po jo pacientas galėjo atnaujinti ilgalaikį gydymą Xenpozyme rekomenduojama palaikomąja doze. Vaistinių preparatą skiriantis gydytojas turi įvertinti Xenpozyme skyrimo atnaujinimo po pasireiškusios anafilaksijos ar sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos riziką ir naudą. Jeigu yra svarstomas kartotinis Xenpozyme skyrimas po anafilaksijos, vaistinių preparatą skiriantis gydytojas turi kreiptis į vietinį Sanofi atstovą, kad gautų patarimų dėl vartojimo atnaujinimo. Tokiems pacientams atnaujinant Xenpozyme skyrimą, būtina imtis ypatingų atsargumo priemonių ir parengti tinkamas gaivinimo priemones.

Jeigu pasireiškia lengva ar vidutinio sunkumo SISR, galima sulėtinti infuziją arba ją laikinai sustabdyti, pailginti kiekvieno atskiros infuzijos etapo trukmę ir (arba) sumažinti Xenpozyme dozę. Jeigu pacientui reikia sumažinti dozę, kartotinis dozės didinimas turi būti atliekamas remiantis 1 lentelėje ir 2 lentelėje pateiktais dozės didinimo nurodymais atitinkamai suaugusiems ir vaikams (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams galima iš anksto skirti gydymą antihistamininiais vaistinėmis preparatais, antipiretikais ir (arba) gliukokortikoidais, siekiant neleisti pasireikšti alerginėms reakcijoms arba jas palengvinti.

### Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu pranešta apie suaugusiems ir vaikams gydymo metu susidariusius antikūnus prieš vaistinių preparatą (angl. *antidrug antibodies*, ADA) (žr. 4.8 skyrių). SISR ir padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti nepriklausomai nuo ADA atsiradimo. Dauguma SISR ir padidėjusio jautrumo reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir jos buvo gydomos remiantis įprastine klinicine praktika.

Galima apsvarstyti IgE ADA ištyrimo reikalingumą pacientams, kuriems pasireiškia sunki padidėjusio jautrumo reakcija į olipudazę alfa.

Nors klinikinių tyrimų metu apie veiksmingumo sumažėjimą nebuvo pranešta, susilpnėjus atsakui į gydymą gali būti naudinga iširti IgG ADA.

### Laikinas transaminazių aktyvumo padidėjimas

Klinikinių tyrimų metu pranešta apie laikiną transaminazių (ALT arba AST) aktyvumo padidėjimą Xenpozyme dozės didinimo fazės metu 24–48 valandų laikotarpiu po infuzijos (žr. 4.8 skyrių). Atėjus kitos suplanuotos infuzijos laikui, toks transaminazių aktyvumo padidėjimas paprastai sumažėdavo iki lygio, buvusio prieš Xenpozyme infuziją.

Transaminazių (ALT ir AST) aktyvumą būtina nustatyti likus 1 mėnesiui iki gydymo Xenpozyme pradžios (žr. 4.2 skyrių). Didinant dozę arba gydymą atnaujinant po praleistų dozių, transaminazių aktyvumą reikia nustatyti 72 valandų laikotarpiu iki kitos suplanuotos Xenpozyme infuzijos. Jeigu pradinis ar prieš infuziją nustatytas transaminazių aktyvumas dozės didinimo laikotarpiu daugiau kaip 2 kartus viršija VNR, reikia papildomai nustatyti transaminazių aktyvumą 72 valandų laikotarpiu po infuzijos pabaigos. Jeigu transaminazių aktyvumas prieš infuziją yra padidėjęs virš pradinio rodmens ir daugiau kaip 2 kartus viršija VNR, galima koreguoti Xenpozyme dozę (pakartoti ankstesnę dozę arba ją sumažinti) arba gydymą laikinai sustabdyti, atsižvelgiant į transaminazių aktyvumo padidėjimo laipsnį (žr. 4.2 skyrių).

Pasiekus rekomenduojamą palaikomąją dozę, transaminazių aktyvumo tyrimus galima atlikinėti remiantis įprasta klinikinės RSMS kontrolės praktika.

### Sudėtyje esantis natrijs

Šio vaistinio preparato flakone yra 3,02 mg natrio, tai atitinka 0,15 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems ar paaugliams, kuri yra 2 g natrio, ir ≤ 0,38 % didžiausios priimtinos paros normos jaunesniems kaip 16 metų vaikams.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta. Olipudazė alfa yra rekombinantinis žmogaus baltymas, todėl su citochromu P450 susijusi vaistinių preparatų sąveika nėra tikėtina.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie olipudazės alfa vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Xenpozyme nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos metodų, nebent galima nauda motinai viršija galimą riziką, įskaitant riziką vaisiui.

##### Žindymas

Nežinoma, ar olipudazė alfa išsiskiria į motinos pieną. Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar olipudazė alfa išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Xenpozyme.

##### Vaisingumas

Su žmonėmis gautų duomenų apie olipudazės alfa poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaisingumui nerodo (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie hipotenziją, todėl Xenpozyme gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Xenpozyme gydytiems pacientams praneštos sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo ekstrasistolija 1 (2,5 %) suaugusiam pacientui, kuris sirgo kardiomiopatija, ir anafilaksinė reakcija, dilgėlinė, išbėrimas, padidėjęs jautrumas ir alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, kai kiekviena reakcija pasireiškė 1 (5 %) vaikui. Sunkių su padidėjusiu jautrumu susijusių SISR dažnis vaikams, palyginus su suaugusiais, buvo didesnis.

Dažniausiai praneštos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV) buvo galvos skausmas (31,7 %), karščiavimas (25 %), dilgėlinė (21,7 %), pykinimas (20 %), vėmimas (16,7 %), pilvo skausmas (15 %), mialgija (11,7 %), niežėjimas (10 %) ir C reaktyviojo baltymo koncentracijos padidėjimas (10 %).

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Apibendrinta 4 klinikinių tyrimų (toleravimo tyrimo su suaugusiais pacientais, ASCEND, ASCEND-Peds ir tyrimo pratęsimo su suaugusiais ir vaikais) analizė iš viso apėmė 60 pacientų (40 suaugusiųjų ir 20 vaikų), kurie kas 2 savaites vartojo Xenpozyme dozėmis iki 3 mg/kg.

Klinikinių tyrimų apibendrintos saugumo analizės metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos 5 lentelėje pagal organų sistemų klases, dažnio kategorijas apibūdinant taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).



**3 lentelė. Apibendrintos klinikinių tyrimų analizės metu Xenpozyme gydytiems pacientams nustatytos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą**

Organų sistemų klasė	Dažnis	
	Labai dažnas	Dažnas
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>		Anafilaksija ir padidėjęs jautrumas
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Galvos skausmas	
<b>Akių sutrikimai</b>		Akies hiperemija, akies diskomfortas, akies niežėjimas
<b>Širdies sutrikimai</b>		Palpitacijos, tachikardija
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>		Hipotenzija, karščio pylimas, paraudimas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>		Ryklės edema, ryklės patinimas, gerklės spaudimas, švokštimas, gerklų dirginimas, dusulys, gerklės dirginimas
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Pykinimas, pilvo skausmas, vėmimas	Viduriavimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo diskomfortas, virškinimo trakto skausmas
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</b>		Kepenų skausmas
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Dilgėlinė, niežėjimas	Angioneurozinė edema, fiksuotas išbėrimas, išbėrimas, papulinis išbėrimas, makulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, eriteminis išbėrimas, išbėrimas su niežėjimu, tymus primenantis išbėrimas, papulės, makulės, eritema
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Mialgija	Kaulų skausmas, artralgija, nugaros skausmas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Karščiavimas	Skausmas, šaltkrėtis, kateterio srities skausmas, su kateterio sritimi susijusi reakcija, kateterio srities niežėjimas, kateterio srities patinimas, nuovargis, astenija
<b>Tyrimai</b>	C reaktyviojo baltymo koncentracijos padidėjimas	Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, feritino koncentracijos kraujo serume padidėjimas, nenormali C reaktyviojo baltymo koncentracija, kūno temperatūros padidėjimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos (SISR), įskaitant padidėjusio jautrumo / anafilaksines reakcijas

Apie SISR pranešta 55 % suaugusiųjų ir 65 % vaikų. Suaugusiems pacientams dažniausiai pranešti SISR simptomai buvo galvos skausmas (22,5 %), pykinimas (15 %), dilgėlinė (12,5 %), artralgija (10 %), mialgija (10 %), karščiavimas (10 %), niežėjimas (7,5 %), vėmimas (7,5 %) ir pilvo skausmas (7,5 %). Vaikams dažniausiai pranešti SISR simptomai buvo karščiavimas (40 %), dilgėlinė (35 %),

vėmimas (30 %), galvos skausmas (20 %), pykinimas (20 %) ir išbėrimas (15 %). SISR paprastai atsirado infuzijos laikotarpiu ir iki 24 valandų po infuzijos pabaigos.

Su padidėjusiu jautrumu susijusios SISR, įskaitant anafilaksiją, klinikinių tyrimų metu pasireiškė 26,7 % pacientų, 17,5 % suaugusiųjų ir 45 % vaikų. Dažniausiai pranešti su padidėjusiu jautrumu susiję SISR simptomai buvo dilgėlinė (20 %), niežėjimas (6,7 %), eritema (6,7 %) ir išbėrimas (5 %).

Klinikinių tyrimų metu vienam pacientui pasireiškė sunki anafilaksinė reakcija. Be to, ne klinikinio tyrimo programos metu 16 mėnesių pacientui, kuris sirgo A tipo RSMS ir buvo gydomas Xenpozyme, pasireiškė 2 anafilaksinės reakcijos. Abiem pacientams buvo nustatyti anti-olipudazės alfa IgE antikūnai.

2 suaugusiesiems ir 3 vaikams SISR simptomai buvo susiję su laboratorinių parametų (pvz., C reaktyviojo baltymo, feritino koncentracijos) pokyčiais, rodančiais ūminės fazės reakciją.

#### Transaminazių aktyvumo padidėjimas

Klinikinių tyrimų metu dozės didinimo fazėje kai kuriems Xenpozyme gydytiems pacientams 24–48 valandų laikotarpiu po transfuzijos laikinai padidėjo transaminazių (ALT ar AST) aktyvumas. Iki kitos suplanuotos infuzijos laiko toks transaminazių aktyvumo padidėjimas paprastai sumažėdavo iki lygio, buvusio prieš infuziją.

Apskritai, po 52 gydymo Xenpozyme savaitių vidutinis ALT aktyvumas sumažėjo 45,9 %, o vidutinis AST aktyvumas sumažėjo 40,2 %, palyginus su pradiniais rodmenimis. Vertinant suaugusius pacientus, visiems 16 pacientų, kuriems pradinis ALT aktyvumas buvo padidėjęs, jis buvo normos ribose, ir 10 iš 12 pacientų, kuriems pradinis AST aktyvumas buvo padidėjęs, jis buvo normos ribose.

#### Imunogeniškumas

Iš viso 16 iš 40 (40 %) suaugusių pacientų ir 13 iš 20 (65 %) vaikų gydymo Xenpozyme metu susidare antikūnų prieš vaistinį preparatą (angl. *antidrug antibodies*, ADA). Laikotarpio nuo pirmosios Xenpozyme infuzijos iki serokonversijos mediana buvo maždaug 33 savaitės suaugusiesiems ir 10 savaitių vaikams. Daugumai pacientų, kuriems buvo nustatyti ADA (11 iš 16 suaugusių ir 8 iš 13 vaikų), ADA reakcija buvo silpna ( $\leq 400$ ) arba ADA išnyko. Keturiems iš 16 suaugusių pacientų, kuriems buvo nustatyti ADA, ir 5 iš 13 vaikų, kuriems buvo nustatyti ADA, buvo rasta neutralizuojamųjų antikūnų (angl. *Neutralizing Antibodies*, NAb), kurie slopino olipudazės alfa aktyvumą. Šešiams pacientams NAb atsirado viename laiko taške ir 3 pasireiškė protarpinis atsakas. Vienam vaikui nustatytas gydymo sustiprintas ADA atsakas. Vienam vaikui pasireiškė anafilaksinė reakcija ir atsirado IgE ADA, didžiausias IgG ADA titras buvo 1 600.

ADA poveikio Xenpozyme farmakokinetikai ir veiksmingumui suaugusiųjų ir vaikų populiacijose nenustatyta. Procentinė dalis pacientų, kuriems gydymo metu atsirado SISR (įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas), buvo didesnė pacientų, kuriems gydymo metu nustatyta ADA, grupėje, palyginus su pacientais, kuriems ADA nenustatyta (75,9 %, palyginus su 41,9 %).

#### Vaikų populiacija

Išskyrus su padidėjusiu jautrumu susijusias SISR, kurios dažniau pasireiškė vaikams, palyginus su suaugusiaisiais, Xenpozyme saugumo savybės vaikams ir suaugusiesiems pacientams buvo panašios.

#### Ilgalaikis vartojimas

Apskritai suaugusiesiems ir vaikams stebėtų nepageidaujamų reiškinių pobūdis ilgalaikio vartojimo atveju atitiko duomenis, gautus pirmaisiais gydymo metais.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Specifinio priešnuodžio perdozavus Xenpozyme nėra. Informacijos apie su Xenpozyme susijusių nepageidaujamų reakcijų gydymą pateikiama 4.4 ir 4.8 skyriuose.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistiniai preparatai, fermentai, ATC kodas – A16AB25.

#### Veikimo mechanizmas

Olipudazė alfa yra rekombinantinė žmogaus rūgštinė sfingomielinazė, kuri mažina sfingomielino (SM) kaupimąsi organuose pacientams, kuriems yra rūgštinės sfingomielinazės stoka (RSMS).

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Xenpozyme veiksmingumas buvo vertintas 3 klinikiniais tyrimais (ASCEND tyrimu su suaugusiais pacientais, ASCEND-Peds tyrimu su vaikais ir tyrimo pratęsimu su suaugusiaisiais ir vaikais), kuriuose iš viso dalyvavo 61 RSMS sergantis pacientas.

#### Klinikinis tyrimas su suaugusiais pacientais

ASCEND tyrimas buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuotas kartotinių dozių II/III fazės tyrimas, kuriame dalyvavo suaugę A/B ir B tipo RSMS sergantys pacientai. Iš viso 36 pacientai santykiu 1:1 buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir vartojo arba Xenpozyme, arba placebo. Vaistinis preparatas arba placebo abiejose grupėse buvo skiriamas infuzijos į veną būdu kas 2 savaites. Xenpozyme vartojantiems pacientams dozė buvo didinama nuo 0,1 mg/kg iki tikslinės 3 mg/kg dozės. Tyrimas buvo suskirstytas į 2 nuoseklius periodus: atsitiktinių imčių, placebo kontroliuotą, dvigubai koduotą pagrindinės analizės laikotarpį (PAL), kuris truko iki 52 savaitės, ir po to prasidėjusį gydymo pratęsimą laikotarpį (GPL), kuris tęsėsi iki 4 metų. PAL placebo grupei atsitiktinai priskirti pacientai GPL pradėjo vartoti veiklųjį vaistinį preparatą, siekdami tikslinės 3 mg/kg dozės, o nuo pradžių Xenpozyme grupei priskirti pacientai tęsė gydymą.

Į šį tyrimą įtrauktų pacientų difuzinė plaučių talpa anglies monoksidui (angl. *diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLco) buvo  $\leq 70\%$  numatytojo normalaus rodmens, blužnies tūris buvo  $\geq 6$  kartus didesnis už normalų rodmenį (angl. *multiples of normal*, MN) matuojant magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) ir su splenomegalija susijusio įverčio (*splenomegaly related score*, SRS) įvertinimas buvo  $\geq 5$ . Apskritai pradinės demografinės ir ligos charakteristikos dviejose gydymo grupėse buvo panašios. Pacientų amžiaus mediana buvo 30 metų (diapazonas: 18–66 metų). Vidutinis (standartinis nuokrypis, SN) amžius RSMS diagnozės nustatymo metu buvo 18 (18,4) metų. Tyrimo pradžioje A/B tipo RSMS klinikinę diagnozę atitinkantis neurologinis pasireiškimas buvo nustatytas 9 iš 36 suaugusių pacientų (25 %). Likusiems 27 pacientams klinikinė diagnozė atitiko B tipo RSMS.

Šiame tyrime buvo 2 atskiros pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys: procentinis DLco (% numatyto normalaus rodmens) ir blužnies tūrio (MN), išmatuoto MRT, pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės.

Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo procentinis kepenų tūrio (MN) ir trombocitų skaičiaus pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės. Be to, buvo vertinami farmakodinaminiai parametrai (keramido ir lizo-sfingomielino [deacilintos SM formos] kiekis).

52 savaičių pirminės analizės laikotarpiu Xenpozyme grupėje, palyginus su placebo grupe, nustatytas vidutinio procentinio pokyčio pagerėjimas vertinant % numatytą DLco ( $p = 0,0004$ ), blužnies tūrį ( $p < 0,0001$ ), vidutinį kepenų tūrį ( $p < 0,0001$ ) ir trombocitų skaičių ( $p = 0,0185$ ). Reikšmingas vidutinio procentinio pokyčio pagerėjimas vertinant % numatytą DLco, blužnies tūrį, kepenų tūrį ir trombocitų skaičių buvo nustatytas 26 savaitę pirmojo vertinimo po dozės pavartojimo metu. PAL rezultatai 52 savaitę pateikiami 6 lentelėje.

**4 lentelė. Veiksmingumo vertinamųjų baigčių vidutiniai (SN) rodmenys tyrimo pradžioje ir mažiausių kvadratų (angl. *least squares*, LS) vidutinis procentinis pokytis (SP) nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės**

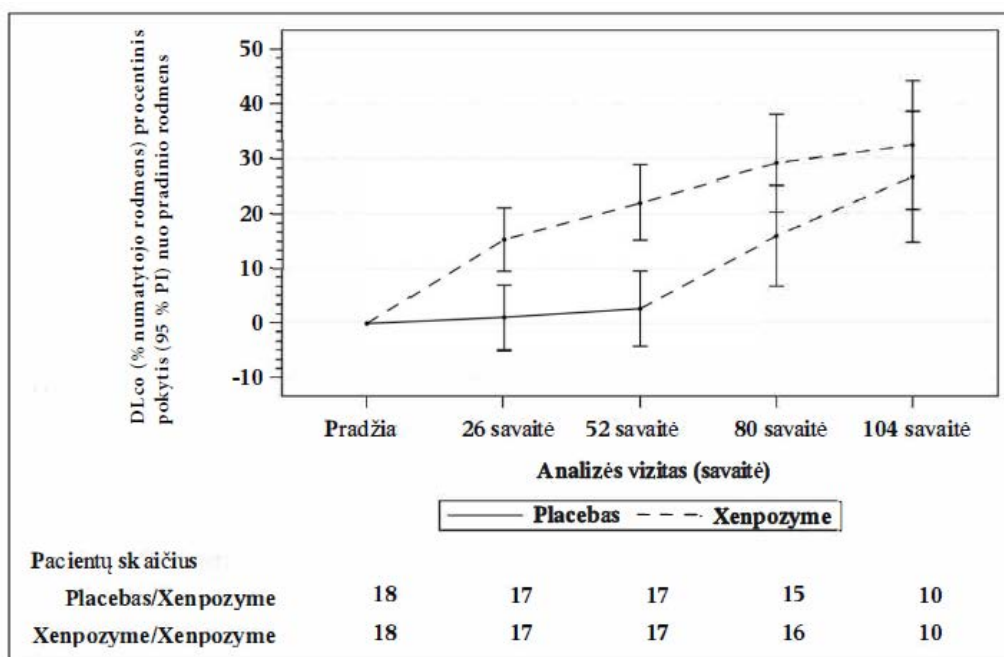
	Placebas (n = 18)	Xenpozyme (n = 18)	Skirtumas [95 % PI]	p rodmuo*
<b>Pagrindinės vertinamosios baigtys</b>				
Vidutinis % numatytasis DLco tyrimo pradžioje	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Procentinis % numatytojo DLco pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3, 28,7]	0,0004
Vidutinis blužnies tūris (MN) tyrimo pradžioje	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Vidutinis procentinis blužnies tūrio pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1, -32,8]	< 0,0001
<b>Antrinės vertinamosios baigtys</b>				
Vidutinis kepenų tūris (MN) tyrimo pradžioje	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Vidutinis procentinis kepenų tūrio pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9, -19,3]	< 0,0001
Vidutinis trombocitų skaičius (10 <sup>9</sup> /l) tyrimo pradžioje	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Procentinis trombocitų skaičiaus pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6, 26,1]	0,0185

\*Statistiškai reikšmingas koregavus pagal daugialypiškumą

Be to, reikšmingai sumažėjo lizo-sfingomielino, kurio kiekis RSMS sergančių pacientų kraujo plazmoje reikšmingai padidėja, koncentracija; tai rodo sfingomielino kiekio sumažėjimą audiniuose. Prieš infuziją nustatyto lizo-sfingomielino kiekio LS vidurkio procentinis pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės (SP) buvo 77,7 % (3,9) gydymo Xenpozyme grupėje, palyginus su 5,0 % (4,2) placebo grupėje. Histologiniu pataloginiu tyrimu įvertintas sfingomielino kiekis kepenyse laikotarpiu nuo tyrimo pradžios iki 52 savaitės gydymo Xenpozyme grupėje sumažėjo 92,0 % (SP: 8,1) (palyginus su +10,3 % (SP: 7,8) placebo grupėje).

Septyniolika iš 18 pacientų, kurie iš pradžių vartojo placebo, ir 18 iš 18 pacientų, kurie nuo pradžios 52 savaites vartojo Xenpozyme (PAL), atitinkamai pradėjo arba tęsė gydymą Xenpozyme laikotarpiu iki 4 metų. Išliekančio Xenpozyme poveikio veiksmingumo vertinamosioms baigtims laikotarpiu iki 104 savaitės duomenys pateikiami 1 ir 2 paveiksluose bei 7 lentelėje.

**1 paveikslas. DLco (% numatytojo rodmens) procentinio pokyčio nuo pradinio rodmens iki 104 savaitės LS vidurkio (95 % PI) kreivė – *mITT* populiacija**

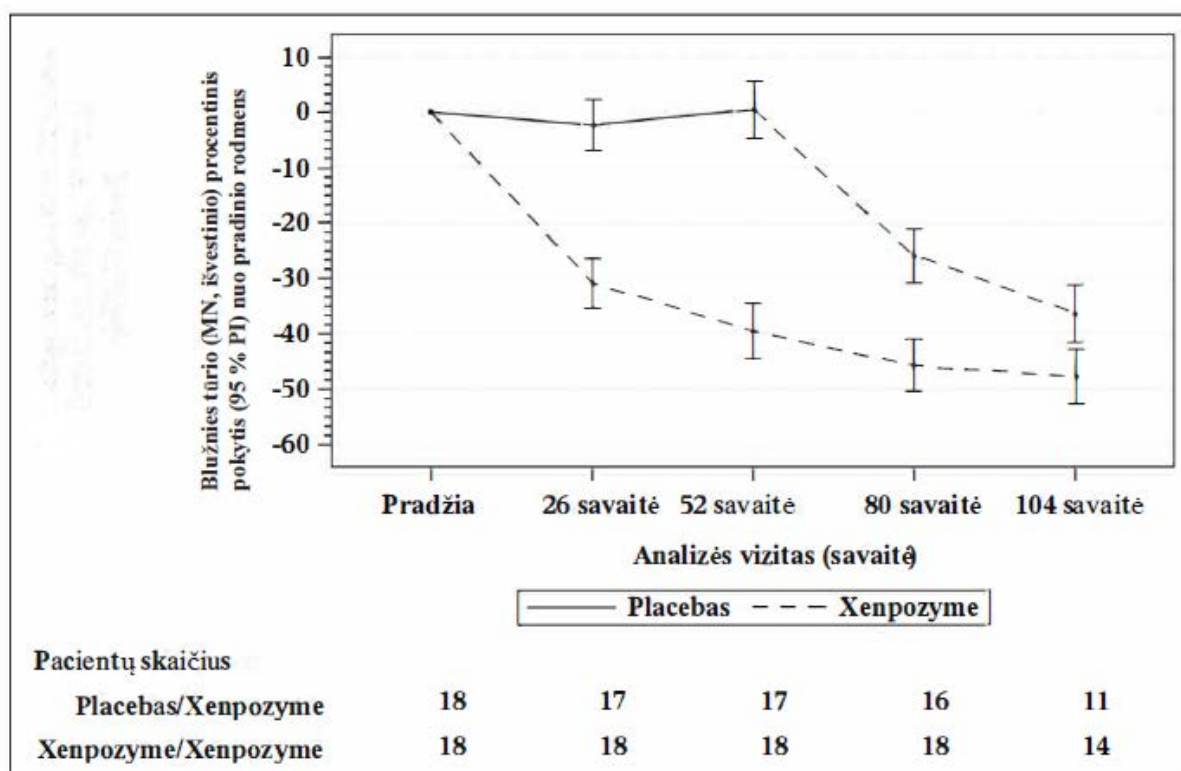


Vertikaliai juostos rodo LS vidurkio 95 % PI.

LS vidurkiai ir 95 % PI yra paremti kartotinių matavimų metodo mišriu modeliu, naudojant duomenis, gautus iki 104 savaitės.

Placebo/Xenpozyme grupės pacientai iki 52 savaitės vartojo placebo ir po to pradėjo vartoti Xenpozyme.

**2 paveikslas. Blužnies tūrio (MN) procentinio pokyčio nuo pradinio rodmens iki 104 savaitės LS vidurkio (95 % PI) kreivė – *mITT* populiacija**



Vertikalios juostos rodo LS vidurkio 95 % PI.

LS vidurkiai ir 95 % PI yra paremti kartotinių matavimų metodo mišriu modeliu, naudojant duomenis, gautus iki 104 savaitės.

Placebo/Xenpozyme grupės pacientai iki 52 savaitės vartojo placebą ir po to pradėjo vartoti Xenpozyme.

**5 lentelė. Kepenų tūrio (MN) ir trombocitų skaičiaus ( $10^9/l$ ) LS vidurkio procentinis pokytis (SP) nuo pradinio rodmens iki 104 savaitės pacientams, kurie 104 savaites buvo gydomi Xenpozyme**

	Ankstesnė olipudazės alfa grupė	
	52 savaitė (GPL pradžia)	104 savaitė
N	17	14
Procentinis kepenų tūrio pokytis (SN)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Procentinis trombocitų skaičiaus pokytis (SN)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: pacientų skaičius

*Suaugusių pacientų tyrimo pratęsimas*

Penki suaugę pacientai, kurie dalyvavo atvira RSMS sergančių pacientų dozės didinimo tyrime, tęsė gydymą atviro pratęsimo metu ir vartojo Xenpozyme laikotarpiu iki > 7 metų.

Išliekantis % numatytojo DLco, blužnies ir kepenų tūrio bei trombocitų skaičiaus pagerėjimas (palyginus su pradiniu rodmeniu) suaugusiems pacientams buvo stebimas visu tyrimo laikotarpiu (žr. 8 lentelę).

**6 lentelė. Vidutinis procentinis veiksmingumo parametrų pokytis (SN) nuo pradinio rodmens iki 78 mėnesio**

	78 mėnesis (N = 5)
Procentinis % numatytojo DLco pokytis (SN)	55,3 % (48,1)
Procentinis blužnies tūrio pokytis (SN)	-59,5 % (4,7)
Procentinis kepenų tūrio pokytis (SN)	-43,7 % (16,7)
Procentinis trombocitų skaičiaus pokytis (SN)	38,5 % (14,7)

N: pacientų skaičius

*Vaikų populiacija*

ASCEND-Peds tyrimas (1/2 fazės klinikinis tyrimas) buvo daugiacentris, atviras kartotinių dozių tyrimas, kuriuo vertintas < 18 metų vaikams, kurie serga RSMS (A/B ir B tipo), 64 savaites skiriamu Xenpozyme saugumas ir toleravimas. Be to, 52 savaitę buvo analizuojamos žvalgomosios veiksmingumo vertinamosios baigtys, susijusios su organomegalija, plaučių ir kepenų funkcija bei linijiniu augimu.

Iš viso 20 pacientų (4 paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, 9 vaikams nuo 6 iki < 12 metų ir 7 kūdikiams / vaikams < 6 metų) buvo skiriamas Xenpozyme (didinant dozę), taikant dozės didinimo schemą nuo 0,03 mg/kg iki tikslinės 3 mg/kg dozės. Vaistinis preparatas buvo skiriamas infuzuojant į veną kartą kas 2 savaites laikotarpiu iki 64 savaitė. Į tyrimą įtrauktų pacientų blužnies tūris buvo  $\geq 5$  MN, matuojant MRT. Pacientų amžius buvo pasiskirstęs 1,5–17,5 metų ribose, abiejų lyčių pacientų skaičius buvo vienodas. Vidutinis (SN) amžius RSMS diagnozės nustatymo metu buvo 2,5 (2,5) metų. Tyrimo pradžioje A/B tipo RSMS klinikinę diagnozę atitinkantis neurologinis pasireiškimas buvo nustatytas 8 iš 20 vaikų (40 %). Likusiems 12 pacientų klinikinė diagnozė atitiko B tipo RSMS.

Gydymas Xenpozyme pagerino vidutinį procentinį % numatytojo DLco, blužnies ir kepenų tūrio bei trombocitų skaičiaus pokytį ir linijinio augimo progresavimą (matuojant kaip ūgio Z įvertį) 52 savaitę, palyginus su pradiniais rodmenimis (žr. 9 lentelę).



**7 lentelė. Veiksmingumo parametrų LS vidurkio procentinis pokytis (SP) arba pokytis (SN) nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės (visų amžiaus grupių pacientus apimanti kohorta)**

	Pradinis rodmuo (n = 20)	52 savaitė (n = 20)
Vidutinis % numatytasis DLco tyrimo pradžioje Procentinis % numatytojo DLco pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės* 95 % PI	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4, 52,5
Vidutinis blužnies tūris (MN) tyrimo pradžioje Vidutinis procentinis blužnies tūrio pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės 95 % PI	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4, -45,0
Vidutinis kepenų tūris (MN) tyrimo pradžioje Vidutinis procentinis kepenų tūrio pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės 95 % PI	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1, -37,1
Vidutinis trombocitų skaičius (10 <sup>9</sup> /l) tyrimo pradžioje Procentinis trombocitų skaičiaus pokytis nuo pradinio rodmens iki 52 savaitės 95 % PI	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9, 50,1
Vidutinis ūgio Z įvertis (SN) Ūgio Z įverčio pokytis* 95 % PI	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38, 0,73)

\* DLco buvo vertinamas 9 vaikams, kurių amžius buvo  $\geq 5$  metai ir kurie galėjo atlikti testą, ūgio Z įvertis buvo vertinamas 19 vaikų.

Be to, prieš infuziją nustatyto keramido ir lizo-sfingomielino kiekio kraujo plazmoje LS vidurkis po 52 gydymo savaičių sumažėjo atitinkamai 57 % (SP: 5,1) ir 87,2 % (SP: 1,3), palyginus su pradiniu rodmeniu.

Xenpozyme poveikis blužnies ir kepenų tūriui, trombocitams ir ūgio Z įverčiui buvo nustatytas visų amžiaus grupių vaikų kohortose, kurios buvo įtrauktos į šį tyrimą.

*Vaikų tyrimo pratęsimas*

Dvidešimt ASCEND-Peds tyrime dalyvavusių vaikų tęsė gydymą atviro tyrimo pratęsimo metu ir vartojo Xenpozyme laikotarpiu iki > 5 metų.

Išliekantis veiksmingumo parametrų (% numatytojo DLco, blužnies ir kepenų tūrio, trombocitų skaičiaus, ūgio Z įverčio ir kaulų amžiaus) pagerėjimas vaikams buvo stebimas visu tyrimo laikotarpiu iki 48 mėnesio (žr. 10 lentelę).

**8 lentelė. Veiksmingumo parametrų vidutinis procentinis pokytis arba pokytis (SN) nuo pradinio rodmens iki 48 mėnesio (visų amžiaus grupių pacientus apimanti kohorta)**

	48 mėnesis
N	5
Procentinis % numatytojo DLco pokytis (SN)	60,3 (58,5)
N	7
Procentinis blužnies tūrio pokytis (SN)	-69,1 (4,1)
N	7
Procentinis kepenų tūrio pokytis (SN)	-55,4 (11,0)
N	5
Procentinis trombocitų skaičiaus pokytis (SN)	35,8 (42,4)
N	5
Procentinis Z įverčio pokytis (SN)	2,3 (0,8)
N	7
Procentinis kaulų amžiaus pokytis (mėnesiai) (SN)	18,5 (19,0)

N: pacientų skaičius

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Xenpozyme tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis rūgštinės sfingomielino stokos gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Olipudazės alfa farmakokinetika (PK) buvo vertinta su 49 suaugusiais RSMS sergančiais pacientais, kuriems vaistinis preparatas buvo suleistas vieną ar kelis kartus, visų klinikinių tyrimų metu. Vartojant 3 mg/kg dozę kartą kas 2 savaites, vidutinė (procentinis variacijos koeficientas, VK %) maksimali koncentracija ( $C_{max}$ ) ir plotas po koncentracijos-laiko kreive dozavimo intervale ( $AUC_{0-t}$ ) nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo atitinkamai 30,2  $\mu\text{g/ml}$  (17 %) ir 607  $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$  (20 %).

### Absorbcija

Xenpozyme leidžiamas į veną, todėl absorbcija nevyksta.

### Pasiskirstymas

Apskaičiuotasis vidutinis (VK %) olipudazės alfa pasiskirstymo tūris yra 13,1 l (18 %).

### Biotransformacija

Olipudazė alfa yra rekombinantinis žmogaus fermentas ir tikėtina, kad jis šalinamas vykstant proteoliziniam skilimui į mažus peptidus ir aminorūgštis.

### Eliminacija

Vidutinis (VK %) olipudazės alfa klirensas yra 0,331 l/val. (22 %). Vidutinis pusinės eliminacijos laikas ( $t_{1/2}$ ) svyravo nuo 31,9 iki 37,6 valandos.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Olipudazei alfa būdinga tiesinė farmakokinetika, kai dozė yra nuo 0,03 iki 3 mg/kg. Taikant dozės didinimo schemą nuo 0,1 iki palaikomosios 3 mg/kg dozės, skiriamos kartą kas 2 savaites, nustatytas minimalus olipudazės alfa kiekio kraujo plazmoje didėjimas.

## Ypatingos populiacijos

Kliniškai reikšmingų su lytimi susijusių olipudazės alfa farmakokinetikos skirtumų nenustatyta.

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad ekspozicija azijiečių (n = 2) ir kitų rasių pacientų (n = 2) organizme atitiko ekspozicijos ribas, nustatytas baltaodžių pacientų organizme.

### Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Populiacijos farmakokinetikos analizė neparodė ekspozicijos skirtumų senyvų žmonių organizme (į Xenpozyme klinikinius tyrimus buvo įtraukti tik 2 pacientai, kurių amžius buvo 65 ir 75 metai).

### Vaikai

Olipudazės alfa FK buvo vertinama su 20 vaikų, įskaitant 4 paauglius, 9 vaikus ir 7 vaikus / kūdikius (11 lentelė). Olipudazės alfa ekspozicija vaikų organizme, palyginus su suaugusiaisiais, buvo mažesnė. Vis dėlto tokie skirtumai nebuvo laikomi kliniškai reikšmingais.

### **9 lentelė. Vidutiniai (VK %) olipudazės alfa FK parametrai vartojant 3 mg/kg kas 2 savaites RSMS sergančio paauglio, vaiko ir vaiko/kūdikio organizme**

Amžiaus grupė	Amžius (metai)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-τ</sub> (µg.val./ml)
Paaugliai (n = 4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Vaikai (n = 9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Vaikai/kūdikiai (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Aprašomoji statistika atspindi *post hoc* pusiausvyrinės ekspozicijos įverčius naudojant populiacijos FK analizę.

AUC<sub>0-τ</sub>: plotas po koncentracijos kraujo plazmoje kreive laiko atžvilgiu dozavimo laikotarpiu; C<sub>max</sub>: didžiausia koncentracija kraujo plazmoje; n: bendras pacientų skaičius.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Olipudazė alfa yra rekombinantinis baltymas ir tikėtina, kad jis šalinamas vykstant proteoliziniam skilimui. Dėl to nėra tikėtina, kad sutrikusi kepenų funkcija turėtų įtakos olipudazės alfa farmakokinetikai.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Į ASCEND tyrimą buvo įtraukti keturi pacientai (11,1 %), kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (60 ml/min. ≤ kreatinino klirensas < 90 ml/min.). Kliniškai reikšmingų olipudazės alfa farmakokinetikos skirtumų pacientų, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, organizme nebuvo. Vidutinio sunkumo ir sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo įtaka olipudazės alfa farmakokinetikai nežinoma. Nėra tikėtina, kad olipudazė alfa būtų šalinama vykstant ekskrecijai inkstuose. Dėl to nėra tikėtina, kad sutrikusi inkstų funkcija turėtų įtakos olipudazės alfa farmakokinetikai.

## **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Farmakologinio saugumo, vienkartinės dozės ir kartotinių dozių toksiškumo iki klinikinių tyrimų, atliktų su laukinio tipo gyvūnais (pelėmis, žiurkėmis, triušiais, šunimis ir beždžionėmis), kai vartotos dozės 10 kartų viršijo didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę (angl. *maximum recommended human dose*, MRHD), duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Pelėms, iš kurių organizmo buvo pašalinta rūgštinė sfingomielinazė (angl. *acid sphingomyelinase knockout*, ASMKO) (RSMS ligos modelis), stebėti gaišimo atvejai po vienkartinę olipudazės alfa dozių, kurios MRHD viršijo ≥ 3,3 karto, smūginių injekcijų į veną. Vis dėlto kartotinių dozių tyrimai

parodė, kad olipudazės alfa skyrimas taikant dozės didinimo schemą nesukėlė su medžiaga susijusio gaišimo ir sumažino kitokio toksinio poveikio sunkumą, kai didžiausia tirta dozė 10 kartų viršijo MRHD.

Vaikingoms pelių patelėms kasdien skiriant olipudazę alfa, kai ekspozicija buvo panaši į esančią žmogaus organizme rekomenduojamu dažniu vartojant rekomenduojamą palaikomąją terapinę dozę, buvo nustatytas eksencefalijos atvejų padažnėjimas. Toks dažnis yra šiek tiek didesnis nei istoriniai kontroliniai duomenys. Tokio poveikio reikšmė žmonėms nėra žinoma. Kasdienis olipudazės alfa skyrimas į veną vaikingoms triušių patelėms nesukėlė vaisiaus sklaidos defektų ar pokyčių, kai ekspozicija reikšmingai viršijo ekspoziciją žmogaus organizme rekomenduojamu dažniu vartojant rekomenduojamą palaikomąją terapinę dozę.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

L-metioninas  
Dinatrio fosfatas heptahidratas  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas  
Sacharozė

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Neatidaryti flakonai

48 mėnesiai.

#### Ištirpintas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad po ištirpinimo steriliame injekciniame vandenyje, tirpalas cheminiu, fizikiniu ir mikrobiologiniu požiūriu išlieka stabilus iki 24 valandų 2–8 °C temperatūroje arba 12 valandų kambario temperatūroje (iki 25 °C).

Mikrobiologiniu požiūriu ištirpintą vaistinį preparatą būtina vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat neskiedžiamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš praskiedimą atsako vartotojas, tačiau paprastai tirpalas nelaikomas ilgiau negu 24 valandas 2–8 °C temperatūroje arba 12 valandų kambario temperatūroje (iki 25 °C).

#### Praskiestas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad po praskiedimo 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu gautas tirpalas, kai koncentracija yra nuo 0,1 mg/ml iki 3,5 mg/ml, cheminiu, fizikiniu ir mikrobiologiniu požiūriu išlieka stabilus 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje ir iki 12 valandų (įskaitant infuzijos laiką) kambario temperatūroje (iki 25 °C).

Mikrobiologiniu požiūriu, ištirpintą vaistinį preparatą būtina vartoti nedelsiant. Jeigu jis po praskiedimo tuoj pat nevertojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš praskiedimą atsako vartotojas, tačiau paprastai tirpalas nelaikomas ilgiau negu 24 valandas 2 °C–8 °C temperatūroje ir po to 12 valandų (įskaitant infuzijos laiką) kambario temperatūroje (iki 25 °C).

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Ištirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone (I tipo stiklo) su silikonizuotu chlorobutilo elastomero liofilizacijos kamščiu ir aliumininium gaubteliu su plastikiniu nuplėšiamu dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 5, 10 arba 25 flakonai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakonai skirti naudoti tik vieną kartą.

Infuziją būtina atlikti laipsniškai ir rekomenduojama naudoti infuzinę pompą.

### Dozavimo tirpalo paruošimas

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui turi būti ištirpinti steriliame injekciniame vandenyje, praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu ir tada infuzuoti į veną. Ištirpinimo ir skiedimo etapai turi būti atlikti aseptinėmis sąlygomis. Ruošiant infuzinį tirpalą, jokiame etape negalima naudoti filtravimo priemonių. Ištirpinimo ir skiedimo etapuose būtina vengti putų susidarymo.

- 1) Nustatomas tirpinimui reikalingų flakonų skaičius, kuris priklauso nuo konkretaus paciento kūno svorio ir skirtos dozės.  
 $\text{Paciento kūno svoris (kg)} \times \text{dozė (mg/kg)} = \text{paciento dozė (mg)}$ . Paciento dozė (mg) padalinama iš 20 mg/flakone = tirpinimui reikalingų flakonų skaičius. Jeigu flakonų skaičius nėra sveikas skaičius, apvalinama iki kito sveiko skaičiaus.
- 2) Reikalingas flakonų skaičius išimamas iš šaldytuvo ir flakonai padedami pastovėti maždaug 20–30 minučių, kad pasiektų kambario temperatūrą.
- 3) Kiekvieno flakono turinys ištirpinamas į flakoną suleidžiant 5,1 ml sterilaus injekcinio vandens, naudojant lėto tirpiklio lašinimo vidinę flakono sieną metodiką.
- 4) Kiekvienas flakonas pakeliamas ir švelniai pasukiojamas. Kiekviename flakone susidarys 4 mg/ml skaidrus, bespalvis tirpalas.
- 5) Paruoštas tirpalas flakone apžiūrimas, ar nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Xenpozyme tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Bet kurie flakonai, kuriuose yra nepermatomų dalelių ar spalvos pokyčių, negali būti naudojami.
- 6) Iš reikiamo flakonų skaičiaus įtraukiamas reikiamą dozę atitinkantis paruošto tirpalo tūris, kuris yra praskiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu švirkšte ar infuzijos maišelyje, priklausomai nuo infuzijos tūrio (žr. 12 lentelę, kur nurodomas rekomenduojamas bendras infuzijos tūris remiantis paciento amžiumi ir (arba) kūno svoriu).

**10 lentelė. Rekomenduojami infuzijos tūriai**

	<b>Kūno svoris nuo ≥ 3 kg iki &lt; 10 kg</b>	<b>Kūno svoris nuo ≥ 10 kg iki &lt; 20 kg</b>	<b>Kūno svoris ≥ 20 kg (vaikai &lt; 18 metų)</b>	<b>Suaugę pacientai (≥ 18 metų)</b>
Dozė (mg/kg)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)
0,03	Tūris gali skirtis priklausomai nuo kūno svorio	Tūris gali skirtis priklausomai nuo kūno svorio	5	NA
0,1	Tūris gali skirtis priklausomai nuo kūno svorio	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

- Skirtingi galutiniai infuzinio tirpalo tūriai vaikams remiantis kūno svoriu (žr. 12 lentelę):
    - Paruošiamas 0,1 mg/ml infuzinis tirpalas, į tuščią 10 ml švirkštą pridedant 0,25 ml (1 mg) 3-iame etape paruošto tirpalo ir 9,75 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
    - Apskaičiuojamas tūris (ml), reikalingas paciento dozei (mg) gauti.  
Pavyzdys:  $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
  - Praskiedimo instrukcijos  $5 \text{ ml} \leq \text{bendras tūris} \leq 20 \text{ ml}$ , naudojant švirkštą:
    - Reikiamas paruošto tirpalo tūris lėtai vidine sienele suleidžiamas į tuščią švirkštą.
    - Lėtai pridedamas pakankamas kiekis 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad būtų gautas reikiamas bendras infuzijos tūris (būtina vengti putų susidarymo švirkšte).
  - Praskiedimo instrukcijos, kai bendras tūris yra  $\geq 50 \text{ ml}$ , naudojant infuzijos maišelį:
    - Tuščias infuzijos maišelis:
      - Reikiamas 3-iame etape paruošto tirpalo tūris lėtai suleidžiamas į reikiamo dydžio sterilų infuzijos maišelį.
      - Lėtai suleidžiamas pakankamas kiekis 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad būtų gautas reikiamas bendras infuzijos tūris (būtina vengti putų susidarymo maišelyje).
    - Užpildytas infuzijos maišelis:
      - Iš 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo užpildyto infuzijos maišelio ištraukiamas fiziologinio tirpalo tūris, kad būtų gautas 12 lentelėje nurodytas galutinis tūris.
      - Į infuzijos maišelį lėtai suleidžiamas reikiamas 3-iame etape paruošto tirpalo tūris (būtina vengti putų susidarymo maišelyje).
- 7) Švirkštas ar infuzijos maišelis švelniai paverčiamas, kad tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti. Tai yra baltymo tirpalas, todėl po praskiedimo kartais atsiranda silpna flokuliacija (aprašoma kaip plonos permatomos skaidulos).
- 8) Praskiestą tirpalą infuzijos metu būtina filtruoti naudojant į sistemą įmontuotą mažai baltymus prijungiantį 0,2 µm filtrą.
- 9) Užbaigus infuziją, infuzinę sistemą būtina praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, naudojant tą patį infuzijos greitį, koks buvo naudojamas paskutiniu infuzijos etapu.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-  
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),  
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR  
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI  
UŽTIKRINTI**



**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųj) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Patheon Biologics  
4766 LaGuardia Drive  
Saint Louis  
Missouri  
63134  
Jungtinės Amerikos Valstijos

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Airija

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš Xenpozyme pateikimą į kiekvienos valstybės narės rinką, registruotojas turi suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdą ir bet kokius kitus programos aspektus, su nacionaline kompetentinga institucija.

Mokomoji programa yra skirta specifinių saugumo problemų rizikai sumažinti.

Registruotojas užtikrins, kad visose šalyse narėse, kuriose į rinką tiekiamas Xenpozyme, visiems sveikatos priežiūros specialistams (SPS) ir pacientams / globėjams, kurie tikėtinai skirs, išduos ir vartos Xenpozyme, būtų suteikta prieiga prie toliau nurodytos mokomosios informacijos arba ji būtų išplatinta per profesines organizacijas.

- SPS skirta mokomoji medžiaga
- Pacientui / globėjui skirta mokomoji medžiaga

1. SPS skirta mokomoji medžiaga:

1.1. SPS skirtas vadovas SPS, įskaitant slaugytojus, dėl infuzijos atlikimo namuose:

SPS skirtame vadove turi būti šie svarbiausi elementai:

- Pirmame puslapyje turi būti kontaktinė vaistinių preparatą skiriančio / gydančio gydytojo / centro, su kuriuo galima susisiekti bet kuriuo metu, informacija.
- Priminimas, kad prieš pradėdant gydymą būtina perskaityti preparato charakteristikų santrauką (PCS).
- Siekiant užtikrinti, kad būtų žinoma apie imunogeniškumo riziką, stebėjimą ir kontrolę, vadove turi būti tokia informacija:
  - Reikalavimas, kad atliekant infuziją namuose dalyvaujantys SPS / slaugytojai būtų apmokyti imtis reikiamų priemonių skubiais atvejais ir prieš pradėdant infuziją turėti paruoštą gaivinimo įrangą.
  - Informacija apie su infuzija susijusias reakcijas (SISR), sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos ar anafilaksijos požymius ir simptomus bei rekomenduojamus veiksmus, kurių reikia imtis pasireiškus nepageidaujami reakcijai į vaistinių preparatą (NRV).
  - Priminimas, kad galima infuzuoti tik palaikomąją dozę (mg/kg), kurią skyrė gydantis / vaistinių preparatą skiriantis gydytojas.
- Instrukcijos, kad reikia kreiptis į vaistinių preparatą skiriantį / gydantį gydytoją, jeigu pacientui pasireiškia SISR, padidėjusio jautrumo ar anafilaksijos požymių / simptomų arba jeigu praleidžiama ar pavėlinama viena ar daugiau infuzijų.
- Medicininis paciento įvertinimas prieš infuzijų atlikimą namuose.
- Reikalavimai ir organizacinė informacija dėl įrangos, parengtinio gydymo ir skubaus gydymo priemonių atliekant infuziją namuose.
- Informacija ir instrukcijos, kaip paruošti, ištirpinti, praskiesti ir infuzuoti vaistinių preparatą, kad būtų išvengta vaistinio preparato vartojimo klaidų.
- Apskaičiavimo šablonas infuziniam tirpalui paruošti, remiantis skirta palaikomąja doze ir paciento kūno svoriu, bei nurodymai registruoti apskaičiavimo duomenis ir infuzijos datą.
- Apskaičiavimo šabloną galima naudoti kaip priemonę informacijai apie infuziją įrašyti į paciento medicininius dokumentus.
- Priminimas patikrinti, ar reikia papildomų priemonių.

2. Pacientui skirta mokomoji medžiaga:

2.1 Paciento kortelė, skirta pacientams / globėjams

Paciento kortelėje turi būti šie elementai:

- Instrukcijos pacientams / globėjams kreiptis skubios medicininės pagalbos, jeigu infuzijos metu arba po jos atsiranda bet kokių kortelėje išvardytų SISR, sunkaus padidėjusio jautrumo ar anafilaksijos požymių ir simptomų arba jeigu jie pasunkėja, bei apie tai pranešti vaistinių preparatą skiriančiam / gydančiam gydytojui.

- Kontaktinė vaistinių preparatų skiriančio / gydančio gydytojo / centro, su kuriuo galima susisiekti bet kuriuo metu, informacija.
- Priminimas vaisingoms moterims (VM) su vaistinių preparatų skiriančiu / gydančiu gydytoju aptarti kontracepcijos priemonių naudojimo reikalingumą.
- Priminimas VAM kreiptis į vaistinių preparatų skiriantį / gydantį gydytoją, jeigu jos mano, kad galėjo pastoti, arba jeigu planuoja pastoti.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xenpozyme 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
*olipudasum alfa*

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 20 mg olipudazės alfa.

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra:

L-metionino

Dinatrio fosfato heptahidrato

Natrio-divandenilio fosfato monohidrato

Sacharozės

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

5 flakonai

10 flakonų

25 flakonai

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Skirtas vartoti tik vieną kartą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną po ištirpinimo ir praskiedimo.

Norėdami gauti daugiau informacijos, nuskaitykite QR kodą arba apsilankykite

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

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Po praskiedimo vartoti nedelsiant.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/22/1659/001 1 flakonas  
EU/1/22/1659/002 5 flakonai  
EU/1/22/1659/003 10 flakonų  
EU/1/22/1659/004 25 flakonai

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN



**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Xenpozyme 20 mg milteliai koncentratui  
*olipudasum alfa*  
i.v. po ištirpinimo ir praskiedimo

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

20 mg

**6. KITA**

Genzyme Europe B.V.-NL

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Xenpozyme 20 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui olipudazė alfa (*olipudasum alfa*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xenpozyme ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xenpozyme
3. Kaip vartoti Xenpozyme
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xenpozyme
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Xenpozyme ir kam jis vartojamas

##### Kas yra Xenpozyme

Xenpozyme sudėtyje yra fermento, vadinamo olipudaze alfa.

##### Kam vartojamas Xenpozyme

Xenpozyme yra vartojamas paveldimam sutrikimui, vadinamam rūgštinės sfingomielinazės stoka (RSMS), gydyti. Jis vartojamas su smegenimis nesusijusiems RSMS požymiams ir simptomams gydyti A/B ar B tipo RSMS sergantiems vaikams ir suaugusiesiems.

##### Kaip veikia Xenpozyme

RSMS sergančių pacientų organizme trūksta tinkamai veikiančios fermento rūgštinės sfingomielinazės. Dėl to kaupiasi medžiaga, vadinama sfingomielinu, kuri pažeidžia tokius organus kaip blužnis, kepenys, širdis, plaučiai ir kraujas. Olipudazė alfa veikia taip pat kaip ir natūralus fermentas ir funkcionuoja kaip jo pakaitalas, sumažindamas sfingomielino kaupimąsi organuose ir lengvindamas požymius bei simptomus.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Xenpozyme

##### Xenpozyme vartoti negalima

- jeigu pasireiškia gyvybei pavojų kelianti alerginė (anafilaksinė) reakcija į olipudazę alfa (žr. toliau esantį skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“) arba į bet kurią pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vaisto infuzija (lašinimas) gali sukelti šalutinių poveikių, vadinamų su infuzija susijusiomis reakcijomis (SISR). Jų gali pasireikšti Xenpozyme infuzijos metu bei 24 valandų laikotarpiu po jos.

Tai gali būti alerginės reakcijos (žr. 4 skyrių) ir tokie simptomai kaip galvos skausmas, išbėrimas niežtinčiais gumbeliais (dilgėlinė), karščiavimas, pykinimas, vėmimas ir odos niežėjimas.

Jeigu manote, kad Jums pasireiškė SISR, **apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Jeigu infuzijos metu pasireiškia sunki alerginė reakcija, gydytojas sustabdys infuziją ir skirs tinkamą medicininį gydymą. Prieš skirdamas kitas Xenpozyme dozes, gydytojas įvertins riziką ir naudą.

Jeigu pasireiškia lengva ar vidutinio sunkumo SISR, gydytojas arba slaugytojas gali laikinai sustabdyti infuziją, sumažinti jos greitį ir (arba) sumažinti dozę.

Be to, gydytojas gali skirti (arba skyrė) kitų vaistų, skirtų neleisti pasireikšti alerginėms reakcijoms ar joms kontroliuoti.

Gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar tinkamai veikia Jūsų kepenys (nustatant kepenų fermentų aktyvumą), prieš gydymo pradžią ir tada reguliariais intervalais keičiant dozę (žr. 3 skyrių).

### **Kiti vaistai ir Xenpozyme**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Xenpozyme vartojimo patirties nėštumo laikotarpiu nėra. Nėštumo metu vartojamas Xenpozyme gali sukelti žalingą poveikį dar negimusiam vaikui. Xenpozyme nėštumo laikotarpiu galima vartoti tik jeigu neabejotinai būtina. Pastoti galinčios moterys Xenpozyme vartojimo laikotarpiu turi naudoti kontracepcijos metodą.

Nežinoma, ar Xenpozyme patenka į motinos pieną. Jeigu žindote kūdikį ar planuojate maitinti krūtimi, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas, atsižvelgdamas į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Xenpozyme naudą motinai, padės nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti Xenpozyme vartojimą.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Xenpozyme gali sukelti silpną poveikį gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus, kadangi gali sumažėti kraujospūdis (dėl to galite pajusti alpulį).

### **Xenpozyme sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto flakone yra 3,02 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,15 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems ir paaugliams bei ≤ 0,38% didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos jaunesniems kaip 16 metų vaikams.

## **3. Kaip vartoti Xenpozyme**

Xenpozyme Jums bus sulašintas (infuzuotas) prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam RSMS ar kitų medžiagų apykaitos ligų gydymo patirties.

Jums skiriama dozė yra paremta kūno svoriu ir ji bus infuzuojama kas dvi savaites. Gydymas bus pradėdamas maža vaisto doze, kuri bus laipsniškai didinama.

Infuzija paprastai trunka maždaug 3–4 valandas, tačiau gydytojo sprendimu gali būti trumpesnė ar ilgesnė bei gali būti trumpesnė dozės didinimo laikotarpiu.

### Suaugę pacientai

Rekomenduojama pradinė Xenpozyme dozė yra 0,1 mg kiekvienam kg kūno svorio. Kiekviena tolesnė dozė yra didinama remiantis numatyta schema tol, kol pasiekiami rekomenduojama 3 mg kiekvienam kg kūno svorio dozė, vartojama kas 2 savaites. Paprastai rekomenduojama dozė pasiekiami po 14 savaičių, tačiau gydytojo sprendimu tai gali trukti ilgiau.

### Vaikai

Rekomenduojama pradinė Xenpozyme dozė yra 0,03 mg kiekvienam kg kūno svorio. Kiekviena tolesnė dozė yra didinama remiantis numatyta schema tol, kol pasiekama rekomenduojama 3 mg kiekvienam kg kūno svorio dozė, vartojama kas 2 savaites. Paprastai rekomenduojama dozė pasiekama po 16 savaičių, tačiau gydytojo sprendimu tai gali trukti ilgiau.

### Infuzija namuose

Gydytojas gali svarstyti galimybę Xenpozyme infuzuoti namuose, jeigu vartojama stabili dozė ir infuzijas Jūs toleruojate gerai. Sprendimas dėl infuzijų atlikimo pacientui namuose turi būti priimtas tai įvertinus gydytojui bei jam rekomendavus. Jeigu Xenpozyme infuzijos metu pasireiškia šalutinis poveikis, infuziją atliekantis asmuo gali ją sustabdyti ir pradėti tinkamą medicininį gydymą.

### Tinkamo vartojimo instrukcijos

Xenpozyme yra vartojamas atliekant intraveninę infuziją (lašinant į veną). Jis tiekiamas miltelių forma, kurie prieš vartojimą sumaišomi su steriliu vandeniu.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Xenpozyme dozę**

Jeigu manote, kad infuzija vyksta ne taip kaip įprasta, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui. Xenpozyme skiria sveikatos priežiūros specialistas, todėl perdozavimas nėra tikėtinas.

### **Praleidus Xenpozyme infuziją**

Svarbu, kad infuzijos būtų atliekamos kas 2 savaites. Infuzija yra laikoma praleista, jeigu ji neatliekama 3 dienų laikotarpiu nuo numatytos datos. Gydytojas gali atnaujinti gydymą mažesne doze (tai priklausys nuo praleistų infuzijų skaičiaus).

Jeigu praleidote infuziją arba negalite atvykti suplanuotam apsilankymui, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Buvo su infuzija susijusių reakcijų (SISR) atvejų, pacientams pasireiškusių vaisto infuzijos metu bei 24 valandų laikotarpiu po jos.

Galimas sunkiausias šalutinis poveikis yra staiga pasireiškianti sunki alerginė reakcija, išbėrimas niežtinčiais gumbeliais (dilgėlinė), išbėrimas, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas ir neritmiškas širdies plakimas.

Jeigu pasireiškia SISR ar alerginė reakcija, apie tai nedelsdami turite pasakyti gydytojui. Jeigu pasireiškia reakcija į infuziją, Jums gali būti skirta papildomų vaistų jai gydyti arba padėti neleisti pasireikšti ateityje. Jeigu pasireiškia sunki reakcija į infuziją, gydytojas gali nutraukti Xenpozyme infuziją ir pradėti tinkamą medicininį gydymą.

### **Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- Galvos skausmas
- Karščiavimas (kūno temperatūros padidėjimas)
- Išbėrimas niežtinčiais gumbeliais (dilgėlinė)
- Pykinimas
- Vėmimas
- Pilvo skausmas
- Raumenų maudimas
- Odos niežėjimas
- Uždegimą rodančių kraujo tyrimų rodmenų padidėjimas

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):**

- Išbėrimas (įvairaus tipo išbėrimas, kartais su niežėjimu)
- Viršutinės pilvo dalies skausmas
- Nuovargis
- Nenormalūs kepenų funkciją rodančių kraujo tyrimų rodmenys
- Viduriavimas
- Odos paraudimas
- Sąnarių skausmas
- Nugaros skausmas
- Šaltkrėtis
- Kvėpavimo pasunkėjimas
- Nemalonus pojūtis pilve
- Kaulų skausmas
- Nugaros skausmas
- Mažas kraujospūdis
- Stiprus širdies plakimas, kuris gali būti dažnas ar neritmiškas
- Dažnas širdies plakimas
- Kepenų skausmas
- Sunkios alerginės reakcijos
- Stipraus karščio pojūtis
- Gerklės ir balso aparato dirginimas
- Gerklės spaudimas ir patinimas
- Švokštimas
- Odos pažeidimas (pvz., kieti gumbeliai ar raudona plokščia pažaida)
- Greitas veido, gerklės, rankų ir kojų poodžio patinimas, galintis kelti pavojų gyvybei, jeigu patinimas užblokuoja kvėpavimo takus
- Skrandžio skausmas
- Akies niežėjimas ar paraudimas
- Nemalonus pojūtis akyje
- Silpnumas
- Nenormalūs uždegimą rodančių kraujo tyrimų rodmenys
- Su kateterio sritimi susijusios reakcijos, tokios kaip skausmas, niežėjimas ar patinimas

**Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

**5. Kaip laikyti Xenpozyme**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Po praskiedimo rekomenduojama vartoti nedelsiant.

Jeigu nevartojamas nedelsiant, paruoštas tirpalas gali būti laikomas iki 24 valandų 2–8 °C temperatūroje arba iki 12 valandų kambario temperatūroje (iki 25 °C).

Po praskiedimo tirpalas gali būti laikomas iki 24 valandų 2–8 °C temperatūroje ir po to 12 valandų (įskaitant infuzijos laiką) kambario temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo arba slaugytojo. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Xenpozyme sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra olipudazė alfa. Viename flakone yra 20 mg olipudazės alfa.
  - Pagalbinės medžiagos yra:
    - L-metioninas;
    - Dinatrio fosfatas heptahidratas;
    - Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas;
    - Sacharozė.
- Žr. 2 skyrių „Xenpozyme sudėtyje yra natrio“.

### Xenpozyme išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xenpozyme yra milteliai infuzinio tirpalo koncentratui flakone (20 mg/flakone).

Milteliai yra balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai.

Po sumaišymo su steriliu vandeniu gaunamas skaidrus, bespalvis tirpalas. Prieš infuziją tirpalą reikia praskiesti.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje bei tinklalapyje [www.xenozyme.info.sanofi](http://www.xenozyme.info.sanofi) visomis ES/EEE kalbomis arba jį galima gauti išmaniuoju telefonu nuskaičius žemiau pateiktą QR kodą (jis yra ir ant išorinės dėžutės).

< QR kodo vieta >

---



Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

### Dozavimo tirpalo paruošimas

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui turi būti ištirpinti steriliame injekciniame vandenyje, praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu ir tada infuzuoti į veną.

Ištirpinimo ir skiedimo etapai turi būti atlikti aseptinėmis sąlygomis. Ruošiant infuzinį tirpalą, jokiam etape negalima naudoti filtravimo priemonių. Ištirpinimo ir skiedimo etapuose būtina vengti putų susidarymo.

- 1) Nustatomas tirpinimui reikalingų flakonų skaičius, kuris priklauso nuo konkretaus paciento kūno svorio ir skirtos dozės.  
Paciento kūno svoris (kg) × dozė (mg/kg) = paciento dozė (mg). Paciento dozė (mg) padalinama iš 20 mg/flakone = tirpinimui reikalingų flakonų skaičius. Jeigu flakonų skaičius nėra sveikas skaičius, apvalinama iki kito sveiko skaičiaus.
- 2) Reikalingas flakonų skaičius išimamas iš šaldytuvo ir flakonai padedami pastovėti maždaug 20–30 minučių, kad pasiektų kambario temperatūrą.
- 3) Kiekvieno flakono turinys ištirpinamas į flakoną suleidžiant 5,1 ml sterilaus injekcinio vandens, naudojant lėto tirpiklio lašinimo vidine flakono siena metodiką.
- 4) Kiekvienas flakonas pakeliamas ir švelniai pasukiojamas. Kiekviename flakone susidarys 4 mg/ml skaidrus, bespalvis tirpalas.
- 5) Paruoštas tirpalas flakone apžiūrimas, ar nėra dalelių ir spalvos pokyčių. Xenpozyme tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis. Bet kurie flakonai, kuriuose yra nepermatomų dalelių ar spalvos pokyčių, negali būti naudojami.
- 6) Iš reikiamo flakonų skaičiaus įtraukiamas reikiamą dozę atitinkantis paruošto tirpalo tūris, kuris yra praskiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu švirkšte ar infuzijos maišelyje, priklausomai nuo infuzijos tūrio (žr. 1 lentelę, kur nurodomas rekomenduojamas bendras infuzijos tūris remiantis paciento amžiumi ir (arba) kūno svoriu).

11 lentelė. Rekomenduojami infuzijos tūriai

	Kūno svoris nuo ≥ 3 kg iki <10 kg	Kūno svoris nuo ≥ 10 kg iki <20 kg	Kūno svoris ≥ 20 kg (vaikai < 18 metų)	Suaugę pacientai (≥ 18 metų)
Dozė (mg/kg)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)	Bendras infuzijos tūris (ml)
0,03	Tūris gali skirtis priklausomai nuo kūno svorio	Tūris gali skirtis priklausomai nuo kūno svorio	5	NA
0,1	Tūris gali skirtis priklausomai nuo kūno svorio	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

- Skirtingi galutiniai infuzinio tirpalo tūriai vaikams remiantis kūno svoriu (žr. 1 lentelę):
  - Paruošiamas 0,1 mg/ml infuzinis tirpalas, į tuščią 10 ml švirkštą pridedant 0,25 ml (1 mg) 3-iajame etape paruošto tirpalo ir 9,75 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
  - Apskaičiuojamas tūris (ml), reikalingas paciento dozei (mg) gauti.  
Pavyzdys:  $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Praskiedimo instrukcijos  $5 \text{ ml} \leq \text{bendras tūris} \leq 20 \text{ ml}$ , naudojant švirkštą:
  - Reikiamas paruošto tirpalo tūris lėtai vidine sienele suleidžiamas į tuščią švirkštą.
  - Lėtai pridedamas pakankamas kiekis 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad būtų gautas reikiamas bendras infuzijos tūris (būtina vengti putų susidarymo švirkšte).

- Praskiedimo instrukcijos, kai bendras tūris yra  $\geq 50$  ml, naudojant infuzijos maišelį:
    - Tuščias infuzijos maišelis:
      - Reikiamas 3-iame etape paruošto tirpalo tūris lėtai suleidžiamas į reikiamo dydžio sterilų infuzijos maišelį.
      - Lėtai suleidžiamas pakankamas kiekis 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad būtų gautas reikiamas bendras infuzijos tūris (būtina vengti putų susidarymo maišelyje).
    - Užpildytas infuzijos maišelis:
      - Iš 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu užpildyto infuzijos maišelio ištraukiamas fiziologinio tirpalo tūris, kad būtų gautas 1 lentelėje nurodytas galutinis tūris.
      - Į infuzijos maišelį lėtai suleidžiamas reikiamas 3-iame etape paruošto tirpalo tūris (būtina vengti putų susidarymo maišelyje).
- 7) Švirkštas ar infuzijos maišelis švelniai paverčiamas, kad tirpalas susimaišytų. Negalima kratyti. Tai yra baltymo tirpalas, todėl po praskiedimo kartais atsiranda silpna flokuliacija (aprašoma kaip plonos permatomos skaidulos).
  - 8) Praskiestą tirpalą infuzijos metu būtina filtruoti naudojant į sistemą įmontuotą mažai baltymus prijungiantį 0,2  $\mu$ m filtrą.
  - 9) Užbaigus infuziją, infuzinę sistemą būtina praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, naudojant tą patį infuzijos greitį, koks buvo naudojamas paskutiniu infuzijos etapu.