

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xenpozyme 20 mg trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 20 mg ta' olipudase alfa*.

Wara r-rikostituzzjoni, kull kunjett ikun fih 4 mg ta' olipudase alfa f'kull mL. Kull kunjett għandu jiġi ddilwit aktar qabel l-użu (ara sezzjoni 6.6).

*Olipudase alfa huwa acid sphingomyelinase uman rikombinanti u huwa magħmul f'linja ta' ċelluli tal-Ovarju tal-Ħamster Ċiniż (CHO, Chinese Hamster Ovary) permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih 3.02 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għall-koncentrat).
Trab lajofilizzat minn abjad sa abjad fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xenpozyme huwa indikat bħala terapija ta' sostituzzjoni tal-enzimi għat-trattament ta' manifestazzjonijiet li mhumiex tas-Sistema Nervuża Ċentrali (CNS, *Central Nervous System*) ta' Defiċjenza ta' Acid Sphingomyelinase (ASMD, *Acid Sphingomyelinase Deficiency*) f'pazjenti pedjatriċi u adulti b'tip A/B jew tip B.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament b'Xenpozyme għandu jiġi sorveljat minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' ASMD jew disturbi metaboliċi oħra li jintirtu. L-infużjoni ta' Xenpozyme għandha tinghata minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'aċċess għal sostenn mediku xieraq biex jimmaniġġja reazzjonijiet severi possibbli bħal reazzjonijiet sistemici ta' sensittività eċċessiva.

Pożoloġija

Il-metabolizmu malajr tal-isphingomyelin (SM) akkumulat permezz ta' olipudase alfa jiġġenera prodotti tad-diżintegrazzjoni proinfjammatorji, li jistgħu jikkawunaw reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni u/jew livelli għolja temporanji tal-enzimi tal-fwied. Skeda ta' židiet žgħar fid-doża jista' jnaqqas il-maġġoranza ta' dawn l-avvenimenti avversi (ara sezzjoni 5.3).

Id-doża ta' Xenpozyme hija bbażata fuq il-piż attwali tal-ġisem għall-pazjent b'indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, body mass index) ≤ 30 jew il-piż ideali tal-ġisem għal pazjenti b'BMI > 30 (ara s-sezzjoni għall-pazjenti b'BMI > 30).

Adulti

Fażi ta' zieda fid-doża

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Xenpozyme hija 0.1 mg/kg* għall-adulti (ara wkoll is-sottosezzjoni ta' doži maqbuża għal gwida addizzjonali) u sussegwentement, id-doża għandha tiżdied skont l-iskeda ta' zieda fid-doża pprezentata f'Tabella 1:

Tabella 1: Skeda ta' zieda fid-doża fl-adulti

Pazjenti adulti (≥ 18 -il sena)	
L-Ewwel doża (Jum 1/Ġimgħa 0)	0.1 mg/kg*
It-Tieni doża (Ġimgħa 2)	0.3 mg/kg*
It-Tielet doża (Ġimgħa 4)	0.3 mg/kg*
Ir-Raba' doża (Ġimgħa 6)	0.6 mg/kg*
Il-Hames doża (Ġimgħa 8)	0.6 mg/kg*
Is-Sitt doża (Ġimgħa 10)	1 mg/kg*
Is-Seba' doża (Ġimgħa 12)	2 mg/kg*
It-Tminn doża (Ġimgħa 14)	3 mg/kg* (id-doża ta' manteniment rakkomandata)

*Il-piż tal-ġisem attwali se jintuża għal pazjenti b'BMI ≤ 30 . Għal pazjenti b'BMI > 30 , se jintuża l-piż ideali tal-ġisem kif deskritt taħt.

Fażi ta' manteniment

Id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' Xenpozyme hija 3 mg/kg* kull ġimagħtejn.

*Il-piż attwali tal-ġisem se jintuża għal pazjenti b'BMI ≤ 30 . Għal pazjenti b'BMI > 30 , se jintuża l-piż ideali tal-ġisem kif deskritt taħt

Popolazzjoni pedjatrika

Fażi ta' zieda fid-doża

Id-doża rakkomandata tal-bidu ta' Xenpozyme hija 0.03 mg/kg* għall-pazjenti pedjatriċi, u d-doża għandha sussegwentement tiżdied skont l-iskeda ta' zieda fid-doża pprezentata f'Tabella 2:

Tabella 2: Skeda ta' zieda fid-doża f'pazjenti pedjatriċi

Pazjenti pedjatriċi (0 sa < 18 -il sena)	
L-Ewwel doża (Jum 1/Ġimgħa 0)	0.03 mg/kg*
It-Tieni doża (Ġimgħa 2)	0.1 mg/kg*
It-Tielet doża (Ġimgħa 4)	0.3 mg/kg*
Ir-Raba' doża (Ġimgħa 6)	0.3 mg/kg*
Il-Hames doża (Ġimgħa 8)	0.6 mg/kg*
Is-Sitt doża (Ġimgħa 10)	0.6 mg/kg*
Is-Seba' doża (Ġimgħa 12)	1 mg/kg*
It-Tminn doża (Ġimgħa 14)	2 mg/kg*
Id-Disa' doża (Ġimgħa 16)	3 mg/kg* (doża ta' manteniment rakkomandata)

*Il-piż attwali tal-ġisem se jintuża għal pazjenti b'BMI ≤ 30 . Għal pazjenti b'BMI > 30 , se jintuża l-piż ideali tal-ġisem kif deskritt taħt

Fazi ta' manteniment

Id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' Xenpozyme hija 3 mg/kg* kull ġimagħtejn.

*Il-piż attwali tal-ġisem se jintuża għal pazjenti b'BMI ≤ 30. Għal pazjenti b'BMI > 30, se jintuża l-piż ideali tal-ġisem kif deskritt taħt

Pazjenti b'BMI > 30

F'pazjenti adulti u pedjatriċi b'indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI) > 30, il-piż tal-ġisem li jintuża biex tiġi kkalkulata d-doża ta' Xenpozyme jiġi stmat permezz tal-metodu li ġej (għall-fażijiet ta' zieda fid-doża u ta' manteniment).

Piż tal-ġisem (kg) li se jintuża biex tiġi kkalkulata d-doża = $30 \times (\text{tul attwali } f^2 m)^2$

Eżempju:

Għal pazjent b':

BMI ta' 38

piż tal-ġisem ta' 110 kg

tul ta' 1.7 m.

Id-doża li għandha tingħata se tiġi kkalkulata billi jintuża piż tal-ġisem ta' $30 \times 1.7^2 = 86.7$ kg.

Doži maqbuża

Doża titqies maqbuża meta ma tingħatax fi żmien 3 ijiem mid-data skedata. Meta doża ta' Xenpozyme tinqabeż, id-doża li jmiss għandha tingħata kif deskritt hawn taħt kemm jista' jkun malajr. Minn hemm 'il quddiem, l-għoti għandu jiġi skedat kull ġimagħtejn mid-data tal-aħħar għoti.

Matul il-fażi ta' zieda fid-doża

- Jekk tinqabeż infużjoni waħda: għandha tingħata l-aħħar doża ttollerata, qabel titkompla ż-zieda fid-doża skont ir-regimen f'pazjenti adulti (Tabella 1) jew pedjatriċi (Tabella 2).
- Jekk jinqabżu 2 infużjonijiet konsekuttivi: għandu jingħata livell tad-doża wieħed anqas mill-aħħar doża ttollerata (bl-użu tad-doża minima ta' 0.3 mg/kg), qabel titkompla ż-zieda fid-doża skont it-Tabella 1 jew it-Tabella 2.
- Jekk jinqabżu 3 infużjonijiet jew aktar: iż-żieda fid-doża għandha titkompla minn 0.3 mg/kg skont it-Tabella 1 jew it-Tabella 2.

Fl-infużjoni skedata li jkun imiss wara doża maqbuża, jekk id-doża li tingħata hija ta' 0.3 jew 0.6 mg/kg, dik id-doża għandha tingħata darbtejn skont it-Tabella 1 u t-Tabella 2.

Matul il-fażi ta' manteniment

- Jekk tinqabeż infużjoni 1 ta' manteniment: għandha tingħata d-doża ta' manteniment u l-iskeda ta' trattament għandha tinbidel skont dan.
- Jekk jinqabżu 2 infużjonijiet ta' manteniment konsekuttivi: għandha tingħata doża waħda inqas mid-doża ta' manteniment (i.e. 2 mg/kg). Imbagħad għall-infużjonijiet sussegwenti, id-doża ta' manteniment (3 mg/kg) għandha tingħata kull ġimagħtejn.
- Jekk jinqabżu 3 infużjonijiet ta' manteniment jew aktar: iż-żieda fid-doża għandha titkompla bid-doża ta' 0.3 mg/kg skont it-Tabella 1 jew it-Tabella 2.

Monitoraġġ tal-livell tat-transaminase

Il-livelli tat-transaminase (alanine aminotransferase [ALT] u aspartate aminotransferase [AST]) għandhom jinkisbu qabel ma jinbeda t-trattament u għandhom jiġu mmonitorjati matul kwalunkwe fażi ta' zieda fid-doża (ara sezzjoni 4.4). Jekk qabel l-infużjoni l-livelli tat-transaminase jkunu oġġla mil-linja bażi u > darbtejn il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*), id-doża ta' Xenpozyme tista' tiġi aġġustata (id-doża ta' qabel tista' tiġi ripetuta jew id-doża titnaqqas) jew it-trattament jista' jitwaqqaf b'mod temporanju skont kemm hu għoli il-grad tat-transaminase. Jekk pazjent jehtieg aġġustament fid-doża jew waqfien tat-trattament, il-bidu mill-ġdid tat-trattament għandu jsegwi l-iskeda ta' zieda fid-doża deskritt f'Tabella 1 u Tabella 2 għall-pazjenti adulti u pedjatriċi, rispettivament, u r-rakkomandazzjonijiet f'każ ta' doži maqbuża (ara s-sezzjoni tad-doži maqbuża).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'età aktar minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xenpozyme qiegħed biex jintuża biss minn ġol-vini. L-infużjonijiet għandhom jingħataw b'zieda bil-mod il-mod preferibbilment bl-użu ta' pompa tal-infużjoni.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, is-soluzzjoni tingħata bħala infużjoni ġol-vini. Ir-rati tal-infużjoni għandhom jiżiedu bil-mod il-mod matul l-infużjoni biss jekk ma jkunx hemm reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (f'każ ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni, ara sezzjoni 4.4.). Ir-rata u t-tul ta' hin tal-infużjoni (+/- 5 min) għal kull pass tal-infużjoni huma mniżżla fid-dettall f'Tabella 3 u Tabella 4:

Tabella 3: Ir-rati u t-tul ta' hin tal-infużjoni f'pazjenti adulti

Doża (mg/kg)	Rata tal-infużjoni Tul ta' hin tal-infużjoni				Tul ta' hin approssimattiv tal-infużjoni
	pass 1	pass 2	pass 3	pass 4	
0.1	20 mL/siegħa għal 20 min	60 mL/siegħa for 15 min	NA	NA	35 min
0.3 sa 3	3.33 mL/siegħa għal 20 min	10 mL/siegħa għal 20 min	20 mL/siegħa għal 20 min	33.33 mL/siegħa għal 160 min	220 min

min: minuta; NA: Ma japplikax

Tabella 4: Ir-rati u t-tul ta' hin tal-infużjoni f'pazjenti pedjatriċi

Doża (mg/kg)	Rata tal-infużjoni Tul ta' ħin tal-infużjoni				Tul ta' ħin approssimattiv tal-infużjoni
	pass 1	pass 2	pass 3	pass 4	
0.03	0.1 mg/kg/siegħa għat-tul ta' ħin kollu tal-infużjoni	NA	NA	NA	18-il min
0.1	0.1 mg/kg/siegħa għal 20 min	0.3 mg/kg/siegħa wara dan	NA	NA	35 min
0.3	0.1 mg/kg/siegħa għal 20 min	0.3 mg/kg/siegħa għal 20 min	0.6 mg/kg/siegħa wara dan	NA	60 min
0.6	0.1 mg/kg/siegħa għal 20 min	0.3 mg/kg/siegħa għal 20 min	0.6 mg/kg/siegħa għal 20 min	1 mg/kg/siegħa wara dan	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

min: minuta; NA: Ma japplikax

Sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs, infusion-associated reactions), bħal ugiġh ta' ras, urtikarja, deni, nawsja u rimettar, u sinjali oħra ta' sensitività eċċessiva għandhom jiġu mmonitorjati matul l-infużjoni. Skont is-severità tas-sintomu, l-infużjoni tista' tiddewwem, titwaqqaf għal ftit jew titwaqqaf għalkollox u għandu jinbeda trattament mediku xieraq kif meħtieġ.

F'każ ta' sensitività eċċessiva severa u/jew reazzjoni anafilattika, it-trattament b'Xenpozyme għandu jitwaqqaf immedjatament (ara sezzjoni 4.4).

Fi tmiem l-infużjoni (ladarba s-siringa jew il-borża tal-infużjoni tkun vojta), il-pajp irqiq tal-infużjoni għandu jitlaha b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL sodium chloride (0.9%) bl-użu tal-istess rata ta' infużjoni li ntuzat għall-aħħar parti tal-infużjoni.

Infużjoni d-dar matul il-fażi ta' manteniment

Tista' titqies li ssir infużjoni d-dar taħt is-sorveljanza ta' professjonist tal-kura tas-saħħa għall-pazjenti fuq doża ta' manteniment li jkunu qed jittolleraw l-infużjonijiet tagħhom tajjeb. Id-deċiżjoni li l-pazjenti jibdeu jagħmlu l-infużjoni d-dar għandha ssir wara evalwazzjoni u rakkomandazzjoni mit-tabib li jordna l-medicina.

Għandu jkun disponibbli sostenn mediku xieraq, inkluż persuni mharrġa f'mizuri ta' emergenza, meta jingħata Xenpozyme. Jekk isehħu reazzjonijiet anafilattici jew reazzjonijiet akuti oħra, waqqaf l-infużjoni ta' Xenpozyme immedjatament, ibda trattament mediku xieraq u fittex l-attenzjoni ta' tabib. Jekk isehħu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, infużjonijiet sussegwenti għandhom isiru biss f'ambjent fejn ikun hemm disponibbli mizuri ta' risuxxitazzjoni. Id-doża u r-rati tal-infużjoni għandhom jibqgħu kostanti meta l-infużjoni ssir id-dar, u m'għandhomx jinbidlu mingħajr is-supervizzjoni tat-tabib li ordnah. F'każ ta' doži maqbuza jew infużjoni posposta, għandu jiġi kkuntattjat it-tabib li ordnah.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensitività eċċessiva ta' theddida għall-ħajja (reazzjoni anafilattika) għal olipudase alfa jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott

amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Nuqqas ta' trasferiment mill-barriera ta' bejn il-moħħ u d-demm

Xenpozyme mhuwiex mistenni li jgħaddi mill-barriera ta' bejn il-moħħ u d-demm jew jibdel il-manifestazzjonijiet tas-CNS tal-marda.

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (IARs, *Infusion associated reactions*)

IARs seħħew f' madwar 58% tal-pazjenit trattati b' Xenpozyme fi studji kliniċi. Dawn l-IARs kienu jinkludu reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u reazzjonijiet tal-faži akuta (ara sezzjoni 4.8). L-aktar IARs frekwenti kienu uġiġħ ta' ras, urtikarja, deni, nawsja, u rimettar (ara sezzjoni 4.8). B' mod tipiku l-IARs seħħew bejn il-hin tal-infużjoni u sa 24 siegħa wara li tlestiet l-infużjoni.

Sensittività eċċessiva/anafilassi

Ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluż anafilassi, f' pazjenti trattati b' Xenpozyme (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kliniċi, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva seħħew f' 7 (17.5%) adulti u 9 (45%) pazjenti pedjatriċi inkluż pazjent pedjatriku wieħed li kellu anafilassi.

Immniġġjar

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati mill-qrib matul u għal perjodu ta' hin xieraq wara l-infużjoni, abbażi tal-opinjoni klinika. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati fuq is-sintomi possibbli ta' sensitività eċċessiva/anafilassi u jiġu mwissija biex ifittxu kura medika immedjata jekk isehħu s-sintomi. L-immniġġjar tal-IARs għandu jkun ibbażat fuq is-severità tas-sinjali u tas-sintomi u jista' jinkludi t-twaqqif temporanju tal-infużjoni b' Xenpozyme, it-tnaqqis tar-rata tal-infużjoni, u/jew trattament mediku xieraq.

Jekk isehħu sensitività eċċessiva severa jew anafilassi, Xenpozyme għandu jitwaqqaf għalkollox immedjatament, u għandu jinbeda trattament mediku xieraq. Il-pazjent li kellu anafilassi fl-istudju kliniku għadda minn reġimen ta' desensitizzazzjoni magħmul apposta għalih li għenu jkompli trattament fit-tul b' Xenpozyme bid-doża ta' manteniment rakkomadata. It-tabib li jordnah għandu jevalwa r-riskji u l-benefiċċji tal-għoti mill-ġdid ta' Xenpozyme wara anafilassi jew reazzjoni severa ta' sensitività eċċessiva. Jekk jikkunsidra l-għoti mill-ġdid ta' Xenpozyme wara anafilassi, it-tabib li jordnah għandu jikkuntattja r-rappreżentant lokali ta' Sanofi għal parir dwar l-għoti mill-ġdid. F'tali pazjenti, għandu jkun hemm attenzjoni kbira ħafna, b' miżuri xierqa ta' risuxxittazzjoni disponibbli, meta Xenpozyme jingħata mill-ġdid.

Jekk isehħu IARs minn ħfief sa moderati, ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas jew l-infużjoni titwaqqaf b' mod temporanju, it-tul ta' hin ta' kull pass għal infużjoni individwali jiżdied, u/jew id-doża ta' Xenpozyme titnaqqas. Jekk pazjent ikun jehtieg tnaqqis fid-doża, iż-żieda mill-ġdid fid-doża trid issegwi ż-żieda fid-doża deskritta f' Tabella 1 u Tabella 2 għal pazjenti adulti u pedjatriċi, rispettivament (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti jistgħu jiġu trattati qabel b' antistamini, mediċini kontra d-deni, u/jew glukokortikoidi biex jiġu evitati jew jitnaqqsu r-reazzjonijiet allergiċi.

Immunogeniċità

Antikorpi kontra l-mediċina (ADA, *antidrug antibodies*) li jfiġġu minhabba t-trattament ġew irrappurtati f' pazjenti adulti u pedjatriċi matul il-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). IARs u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jistgħu jsehħu irrISPETTIVAMENT mill-iżvilupp ta' ADA. Il-parti l-kbira tal-IARs u r-reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu ħfief jew moderati u kienu mmanigġjati bi prattiči kliniċi standard.

Jista' jiġi kkunsidrat ittestjar għall-IgE ADA għall-pazjenti li kellhom reazzjoni severa ta' sensitività eċċessiva għal olipudase alfa.

Filwaqt li fl-istudji kliniċi, ma gie rrapportat l-ebda telf ta' effikaċja, jista' jiġi kkunsidrat ittestjar għall-IgG ADA f'każ ta' telf ta' rispons għat-terapija.

Żieda temporanja fil-livelli ta' transaminases

Żidiet temporanji fil-livelli ta' transaminase (ALT jew AST) fi żmien 24 jew 48 siegħa wara l-infuzjonijiet ġew irrappurtati fi studji kliniċi waqt il-fażi ta' żieda fid-doża ta' Xenpozyme (ara sezzjoni 4.8). Fiż-żmien tal-infuzjoni skedata li kien imiss, dawn il-livelli għoljin ta' transaminase ġeneralment irritornaw għall-livelli osservati qabel l-infuzjoni ta' Xenpozyme.

Il-livelli ta' transaminases (ALT u AST) għandhom jinkisbu fi żmien xahar qabel il-bidu tat-ttrattament b'Xenpozyme (ara sezzjoni 4.2). Matul iż-żieda fid-doża jew meta t-ttrattament jerga' jinbeda mill-ġdid wara doži maqbuża, il-livelli tat-transaminases għandhom jinkisbu fi żmien 72 siegħa qabel l-infuzjoni skedata ta' Xenpozyme li jmiss. Jekk il-livell tat-transaminase fil-linja bażi jew qabel xi infużjoni jkun > darbtejn oghla mill-ULN waqt iż-żieda fid-doża, għandhom jinkisbu livelli addizzjonali tat-transaminase fi żmien 72 siegħa wara t-tmiem tal-infuzjoni. Jekk il-livelli tat-transaminase qabel l-infuzjoni jkunu oghla mill-linja bażi u > darbtejn oghla mill-ULN, id-doża ta' Xenpozyme tista' tiġi aġġustata (d-doża ta' qabel tiġi ripetuta jew titnaqqas) jew it-ttrattament jista' jitwaqqaf b'mod temporanju skond il-grad ta' żieda fil-livell tat-transaminase (ara sezzjoni 4.2). Meta tintlaħaq d-doża rakkomandata ta' manteniment, l-ittestjar għat-transaminase jista' jsir bhala parti mill-immaniġġjar kliniku ta' rutina ta' ASMD.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 3.02 mg sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 0.15% tal-ammont massimu ta' 2 g ta' sodium rakkomandati mill-WHO li għandhom jittiehdu minn adult jew adolexxent, u ≤0.38% tal-ammont massimu aċċettabbli ta' sodium li għandu jittiehed kuljum minn tfal ta' taħt is-16-il sena.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twestqu l-ebda studji ta' interazzjoni. Minhabba li olipudase alfa huwa proteina umana rikombinata, ma huma mistennija l-ebda interazzjonijiet bejn mediċina u oħra medjati miċ-ċitokrom P450.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' olipudase alfa f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Xenpozyme mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni, ħlief jekk il-benefiċċji li jista' jkun hemm għall-omm ikunu akbar mir-riskji possibbli, inkluż dawk għall-fetu.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk olipudase alfa jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' olipudase alfa fil-ħalib tas-sider tal-annimali. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-ttrattament b'Xenpozyme wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-ttrattament għall-mara.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda *data* dwar l-effetti ta' olipudase alfa fuq il-fertilità fin-nisa u fl-irġiel. *Data* fl-annimali ma turix effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Minhabba li giet irrappurtata pressjoni baxxa fi studji kliniċi, Xenpozyme jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Reazzjonijiet avversi serji rrappurtati f'pazjenti trattati b'Xenpozyme kienu avveniment ta' extrasystoles fil-kuntest ta' kardjomijopatija f'pazjent adult 1 (2.5%), u reazzjoni anafilattika, urtikarja, raxx, sensitività eċċessiva, u żieda fil-livell alanine aminotransferase, kull waħda f'pazjent pedjatriku 1 (5%). L-inċidenza ta' IARs marbuta ma' sensitività eċċessiva serja kienet oġhla f'pazjenti pedjatriċi meta mqabbla mal-adulti.

L-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs, adverse drug reactions) rrappurtati b'mod frekwenti kienu uġiġh ta' ras (31.7%), deni (25%), urtikarja (21.7%), nawsja (20%), rimettar (16.7%), uġiġh fl-addome (15%), mijalġja (11.7%), prurite (10%) u żieda fil-proteina Creattiva.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Il-ġabra ta' analiżi ta' sigurtà minn 4 studji kliniċi (studju ta' tollerabilità f'pazjenti adulti, ASCEND, ASCEND-Peds, u studju ta' estensjoni f'pazjenti adulti u pedjatriċi) kienet tinkludi total ta' 60 pazjent (40 pazjent adult u 20 pazjent pedjatriku) trattati bi Xenpozyme b'dożi sa 3 mg/kg kull ġimagħtejn.

Reazzjonijiet avversi rrappurtati fil-ġabra ta' analiżi ta' sigurtà tal-istudji kliniċi huma elenkati f'Tabella 5 skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi, ipprezentati skont il-kategoriji ta' frekwenza: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari hafna ($< 1/10\ 000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi għall-medicina f'pazjenti trattati bi Xenpozyme f'ġabra ta' analiżi ta' studji kliniċi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza	
	Komuni hafna	Komuni
Disturbi fis-sistema immuni		Anafilassi u sensitività eċċessiva
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	
Disturbi fl-ġhajnejn		Iperimja fl-ġhajn, skumdità fl-ġhajn, prurite fl-ġhajn
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet, takikardija
Disturbi vaskulari		Ipotensjoni, fawra sħuna, fwawar
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Edima fil-faringi, nefħa fil-faringi, gerżuma tinghafas, tharhir, irritazzjoni fil-laringi, qtuġh ta' nifs, irritazzjoni fil-gerżuma
Disturbi gastrointestinali	Nawsja, uġiġh fl-addome, rimettar	Dijarea, uġiġh fil-parti ta' fuq tal-addome, skumdità fl-addome, uġiġh gastrointestinali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Uġiġh fil-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Urtikarja, prurite	Anġioedima, dbabar ta' hmura bil-ġilda tiskura meta jfiequ u li jistgħu jirritornaw meta l-medicina tingħata mill-ġdid (fixed eruption), raxx, raxx papulari, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx

		eritematuż, raxx pruritiku, raxx morbilliform, ponta fil-ġilda, roqgħa ta' ġilda skura inqas minn centimetru, eritema
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijalgja	Ugigh fl-ghadam, artralġja, ugigh fid-dahar
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni	Ugigh, tkexkix ta' bard, ugigh fil-post tal-kateter, reazzjoni marbuta mal-post tal-kateter, prurite fil-post tal-kateter, nefħa fil-post tal-kateter, għeja, astenja
Investigazzjonijiet	Żieda fil-proteina C reattiva	Żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-ferritin fis-serum, protein C reattiva mhux normali, żieda fit-temperatura tal-ġisem

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni (IARs Infusion-associated reactions), inkluż reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva/anafilattiċi

IARs kienu rrapportati f'55% tal-adulti u 65% tal-pazjenti pedjatriċi. Sintomi ta' IAR irrappurtati b'mod l-aktar frekwenti fl-adulti kienu ugigh ta' ras (22.5%), nawsjja (15%), urtikarja (12.5%), artralġja (10%), mijalgja (10%), deni (10%), prurite (7.5%), rimettar (7.5%), u ugigh fl-addome (7.5%). Sintomi ta' IAR irrappurtati b'mod l-aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi kienu deni (40%), urtikarja (35%), rimettar (30%), ugigh ta' ras (20%), nawsjja (20%), u raxx (15%). B'mod tipiku l-IARs sehħew bejn il-ħin tal-infużjoni u 24 siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni.

IARs marbuta ma' sensitività eċċessiva, inkluż anafilassi, sehħew f'26.7% tal-pazjenti, 17.5% ta' pazjenti adulti u 45% ta' pazjenti pedjatriċi fi studji kliniċi. L-aktar sintomi ta' IAR marbuta ma' sensitività eċċessiva kienu urtikarja (20%), prurite (6.7%), ħmura (6.7%), u raxx (5%).

Pazjenti pedjatriku wiehed fl-istudji kliniċi kellu reazzjoni anafilattika severa. Barra dan, b'mod indipendenti mill-programm tal-istudju kliniku, pazjent ta' 16-il xahar b'ASMD tat-tip A trattat bi Xenopzyme kellu 2 reazzjonijiet anafilattiċi. Antikorpi IgE kontra olipudase alfa ġew imkejla fiż-żewġ pazjenti.

F'2 adulti u 3 pazjenti pedjatriċi s-sintomi ta' IAR kienu assoċjati ma' bidliet fil-parametri tal-laboratorju (eż. valur tal-proteina C reattiva, ferritin) li jindikaw reazzjoni ta' fażi akuta.

Żidiet fil-livelli ta' transaminase

Żidiet temporanji fil-livelli ta' transaminase (ALT jew AST) fi żmien 24 sa 48 siegħa wara l-infużjoni sehħew f'xi pazjenti trattati bi Xenopzyme waqt il-faži ta' żieda fid-doża tal-istudju kliniċi. Dawn iż-żidiet fil-livelli tat-transaminase b'mod ġenerali rritornaw għall-livelli ta' qabel l-infużjoni sal-infużjoni skedata li kien imiss.

Globalment, wara 52 ġimgha ta' trattament bi Xenopzyme, il-medja tal-ALT naqset 45.9% u l-medja tal-AST naqset 40.2%, meta mqabbla mal-linja bażi. F'pazjenti adulti, kull wiehed mis-16-il pazjent b'żieda fil-livelli ta' ALT fil-linja bażi kellu ALT fil-firxa normali u 10 minn 12-il pazjent b'żieda fil-livell ta' AST fil-linja bażi kellhom AST fil-firxa normali.

Immunogeniċità

Globalment, 16 minn 40 (40%) pazjent adult u 13 minn 20 (65%) pazjent pedjatriku trattati bi Xenopzyme żviluppaw antikorpi kontra l-mediċina (ADA, antidrug antibodies), li tfaċċaw minħabba t-trattament. Iż-żmien medjan għas-serokonverżjoni mill-ewwel infużjoni ta' Xenopzyme kien madwar

33 ġimġha fil-pazjenti adulti u 10 ġimġhat fil-pazjenti pedjatriċi. Il-parti l-kbira tal-pazjenti pożittivi għal ADA (11 minn 16-il pazjent adult u 8 pazjenti minn 13-il pazjent pedjatriku) kellhom rispons baxx għal ADA (≤ 400) jew irritornaw għal negattivi għal ADA. Erba' pazjenti mis-16-il pazjent adult pożittiv għal ADA u 5 pazjenti mit-13-il pazjent pedjatriku pożittiv għal ADA kellhom Antikorpi li Jinnwtralizzaw (Nab, Neutralizing Antibodies) li inibixxew l-attività ta' olipudase alfa. Sitt pazjenti żviluppaw NAb f'punt ta' żmien wieħed u 3 pazjenti kellhom rispons intermittenti. Pazjent pedjatriku wieħed kellu rispons ta' ADA imsaħħah bit-trattament. Pazjent pedjatriku wieħed kellu reazzjoni anafilattika u żviluppa ADA IgE, u ADA IgG bl-ogħla titre ta' 1,600.

Ma ġie osservat l-ebda effett ta' ADA fuq il-farmakokinetika u l-effikaċja ta' Xenpozyme f'popolazzjonijiet ta' pazjenti adulti u pedjatriċi. Kien hemm percentwal akbar ta' pazjenti b'IARs li feġġew minhabba t-trattament (inkluż reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva) f'pazjenti li żviluppaw ADAs li feġġew minhabba t-trattament versus dawk li ma żviluppawx ADAs (75.9% versus 41.9%).

Popolazzjoni pedjatrika

Ħlief għal incidenza akbar ta' IARs marbuta ma' sensitività eċċessiva f'pazjenti pedjatriċi mqabbla mal-adulti, il-profil ta' sigurtà ta' Xenpozyme f'pazjenti pedjatriċi u adulti kien jixxiebah.

Użu fit-tul

Globalment, ix-xejra ta' reazzjonijiet avversi osservata f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'użu fit-tul kienet konsistenti ma' dik osservata fl-ewwel sena tat-trattament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' Xenpozyme. Għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' Xenpozyme, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħra tal-passaġġ alimentari u tal-metaboliżmu , Kodiċi ATC: A16AB25

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Olipudase alfa huwa acid sphingomyelinase rikombinanti uman li jnaqqas l-akkumulu ta' sphingomyelin (SM) f'organi ta' pazjenti b'Defiċjenza ta' Acid Sphingomyelinase (ASMD, Acid Sphingomyelinase Deficiency).

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Xenpozyme ġiet evalwata fi 3 studji kliniċi (l-istudju ASCEND f'pazjenti adulti, l-istudju ASCEND-Peds f'pazjenti pedjatriċi u studju ta' estensjoni f'pazjenti adulti u pedjatriċi) li kienu jinvolvu total ta' 61 pazjent b'ASMD.

Studju kliniku f'pazjenti adulti

L-istudju ASCEND huwa studju b'hafna ċentri, b'għażla arbitrarja, b'dożi ripetuti, ta' fażi II/III, fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti adulti b'ASMD tat-tip A/B u B. Total ta' 36 pazjent intaġġlu b'mod arbitrarju fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Xenpozyme jew placebo. It-trattament ingħata fiż-żewġ gruppi b'hala infużjoni ġol-vini darba kull ġimagħtejn. Fil-pazjenti li kienu qed jirċievu Xenpozyme id-doża żdiedet minn 0.1 mg/kg għad-doża fil-mira ta' 3 mg/kg. L-istudju inqasam f'żewġ perjodi konsekuttivi: perjodu tal-analiżi primarja (PAP, primary analysis period) b'għażla arbitrarja, ikkontrollata bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża li damet sa ġimgħa 52, segwita minn perjodu ta' estensjoni tat-trattament (ETP, extension treatment period) li dam sa 4 snin. Il-pazjenti li ntaġġlu b'mod arbitrarju għall-grupp tal-placebo fil-PAP inqalbu fuq trattament attiv fil-ETP biex jilhqqu d-doża ta' 3 mg/kg fil-mira, filwaqt li pazjenti fil-grupp oriġinali ta' Xenpozyme komplew it-trattament.

Il-pazjenti li rreġistraw fl-istudju kellhom kapacià ta' diffużjoni tal-pulmuni għall-monossidu tal-karbonju (DLco, diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide) ta' $\leq 70\%$ tal-valur normali mbassar, volum tal-milsa ≥ 6 drabi tan-normal (MN, multiples of normal) imkejjejl permezz ta' immaġini ta' reżonanza manjetika (MRI, magnetic resonance imaging) u punteġġi ta' ≥ 5 fil-punteġġ relatat mal-milsa mkabbara (SRS, splenomegaly related score). Globalment, il-karatteristiċi demografici u tal-linja bażi kienu jixxiebhu bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Il-medjan tal-età tal-pazjenti kien 30 sena (firxa: 18-66 sena). Il-medja (SD, standard deviation, devjazzjoni standard) tal-età meta saret id-dijanjsi ta' ASMD kienet 18-il sena (18.4). Fil-linja bażi, manifetazzjonijiet newroloġici dehru f'9 minn 36 pazjent adult (25%) konsistenti ma' dijanjsi klinika ta' ASMD tat-Tip A/B. Is-27 pazjent l-oħra kellhom dijanjsi klinika konsistenti ma' ASMD tat-Tip B.

Dan l-istudju kien jinkludi 2 skopijiet finali separati ta' effikaċja primarja: il-perċentwal ta' bidla fid-DLco (f' % mbassar tan-normal) u l-volum tal-milsa (f'MN), imkejjejl permezz ta' MRI, mil-linja bażi sa ġimgħa 52.

L-iskopijiet ta' effikaċja sekondarja kienu jinkludu l-perċentwal ta' bidla fil-volum tal-fwied (f'MN) u l-għadd tal-plejtlets mil-linja bażi sa ġimgħa 52. Ġew stmati wkoll parametri farmakodinamiċi (livelli ta' ceramide u lyso-sphingomyelin [forma deacylated ta' SM]).

Titjib fil-medja tal-bidla perċentwali fil-% ta' DLco mbassar ($p=0.0004$) u volum tal-milsa ($p<.0001$) kif ukoll fil-medja tal-volum tal-fwied ($p<.0001$) u l-għadd tal-plejtlets ($p=0.0185$) kien osservat fil-grupp ta' Xenpozyme meta mqabbel mal-grupp tal-placebo matul il-perjodu tal-analiżi primarja ta' 52 ġimgħa. Titjib sinifikanti fil-medja tal-perċentwal ta' bidla fil-% ta' DLco mbassar, volum tal-milsa, volum tal-fwied u għaddtal-plejtlets gie nnutat f' ġimgħa 26 tat-trattament, l-ewwel stima tal-iskop finali wara d-doża.

Ir-riżultati mill-PAP f' ġimgħa 52 huma dettaljati f'Tabella 6.

Tabella 6: Valuri medji (SD) għall-iskopijiet finali ta' effikaċja fil-linja bażi u l-medja ta' bidla perċentwali (SE) b'least squares (LS) mil-linja bażi sa ġimgħa 52

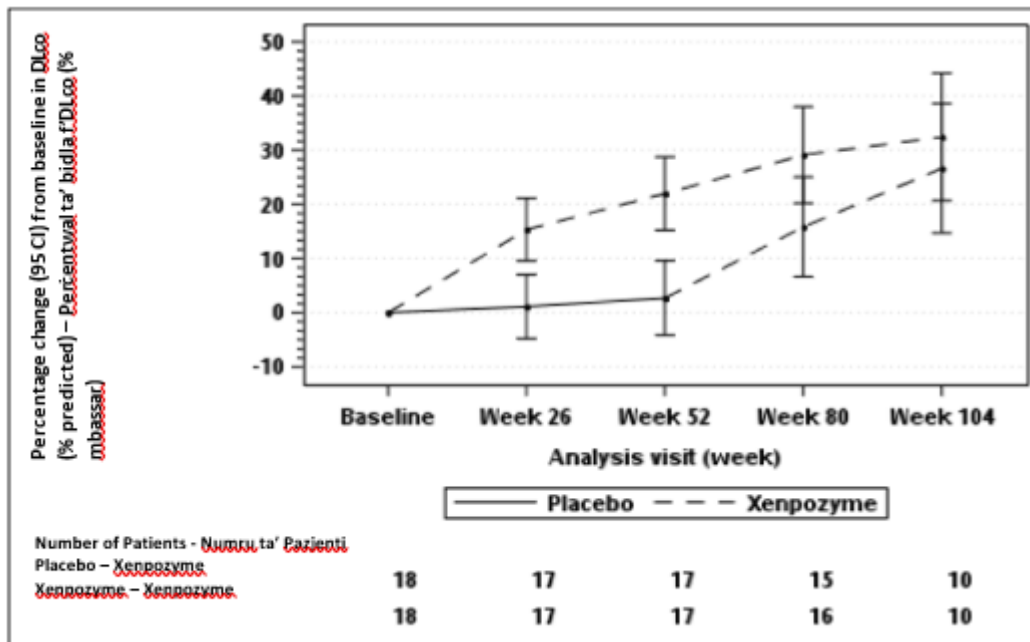
	Plaċebo (n=18)	Xenozyme (n=18)	Differenza [95% CI]	Valur p*
Skopijiet finali primarji				
Medja tal-% imbassar ta' DLco fil-linja bażi	48.5 (10.8)	49.4 (11.0)	NA	NA
Perċentwal ta' bidla fil-% imbassar DLco mil-linja bażi sa ġimgħa 52	3 (3.4)	22 (3.3)	19 (4.8) [9.3, 28.7]	0.0004
Medja tal-volum tal-milsa (MN) fil-linja bażi	11.2 (3.8)	11.7 (4.9)	NA	NA
Perċentwal ta' bidla fil-volum tal-milsa mil-linja bażi sa ġimgħa 52	0.5 (2.5)	-39.4 (2.4)	-39.9 (3.5) [-47.1, -32.8]	<0.0001
Skopijiet finali sekondarji				
Medja tal-volum tal-fwied (MN) fil-linja bażi	1.6 (0.5)	1.4 (0.3)	NA	NA
Perċentwal ta' bidla fil-volum tal-fwied mil-linja bażi sa ġimgħa 52	-1.5 (2.5)	-28.1 (2.5)	-26.6 (3.6) [-33.9, -19.3]	<0.0001
Medja tal-ġhadd tal-plejtlets (10 ⁹ /L) fil-linja bażi	115.6 (36.3)	107.2 (26.9)	NA	NA
Perċentwal ta' bidla fil-ġhadd tal-plejtlets mil-linja bażi sa ġimgħa 52	2.5 (4.2)	16.8 (4.0)	+14.3 (5.8) [2.6, 26.1]	0.0185

*Sinifkanti b'mod statistiku wara aġġustament tal-multipliċità

Barra dan, lyso-sphingomyelin, li l-livell tiegħu jgħala sostanzjalment fil-plażma ta' pazjenti ASMD, naqas b'mod sinifkanti, li jirrifletti tnaqqis fil-kontenut tal-isphingomyelin fit-tessut. Il-medja ta' LS tal-medja tal-perċentwal ta' bidla mil-linja bażi sa ġimgħa 52 (SE) fil-livell tal-lyso-sphingomyelin fil-plażma qabel l-infużjoni kien 77.7 % (3.9) fil-grupp ta' trattament bi Xenozyme meta mqabbel ma' 5.0% (4.2) fil-grupp tal-plaċebo. Il-kontenut ta' sphingomyelin fil-fwied, kif stmat permezz tal-istopatoloġija, naqas bi 92.0% (SE: 8.1) mil-linja bażi sa ġimgħa 52 fil-grupp tat-trattament bi Xenozyme (meta mqabbel ma' +10.3% (SE: 7.8) fil-grupp tal-plaċebo).

Sbatax mit-18-il pazjent li qabel kienu qed jirċievu l-plaċebo u 18 mit-18-il pazjent li qabel kienu ġew trattati bi Xenozyme għal 52 ġimgħa (PAP) bdew jew komplew trattament bi Xenozyme, rispettivament, sa 4 snin. L-effetti miżmuma ta' Xenozyme fuq l-iskopijiet finali sa ġimgħa 104 huma pprezentati fil-Figuri 1 u 2 u Tabella 7.

Figura 1: Plot tal-medji ta' LS (95%CI) tal-percentwal ta' bidla f'DLco (% imbassar) mil-linja abzi sa gimgha 104 – popolazzjoni mITT

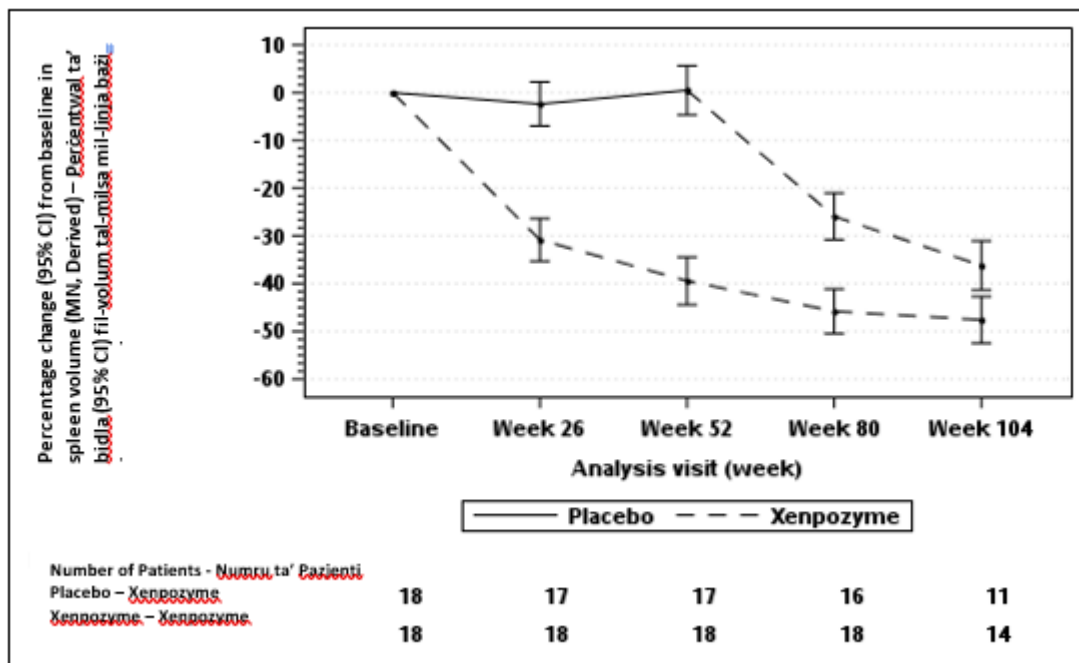


Il-linji vertikali jirraprezentaw il-95% CIs għall-medji ta' LS.

Il-medji b'LS u 95% CIs huma bbażati fuq mudell imhallat għal approc ta' kejl ripetut, bl-użu ta' *data* sal-gimgha 104.

Pazjenti fil-grupp ta' placebo/Xenpozyme irċievew placebo sa gimgha 52 u qalbu fuq Xenpozyme wara dan.

Figura 2: Plot għal medji ta' LS (95%CI) tal-percentwal ta' bidla fil-volum tal-milisa (MN) mil-linja bażi sa gimgha 104 – popolazzjoni mITT



Il-linji vertikali jirraprezentaw il-CIs 95% għal medji ta' LS.

Il-medji ta' LS u l-CIs 95% huma bbażati fuq mudell imhallat għal approc ta' kejl ripetut, bl-użu ta' *data* sal-gimgha 104.

Pazjenti fil-grupp ta' placebo/Xenpozyme irċievew placebo sa gimgha 52 u qalbu fuq Xenpozyme wara dan.

Tabella 7: Bidla fil-perċentwal tal-medja ta' LS (SE) mil-linja bażi sa ġimgha 104 għall-volum tal-fwied (MN) u l-ghadd tal-plejtlets (10⁹/L) f'pazjenti trattati bi Xenpozyme għal 104 ġimghat

	Grupp preċedenti ta' olipudase alfa	
	ġimgha 52 (bidu ta' ETP)	ġimgha 104
N	17	14
Perċentwal ta' bidla fil-volum tal-fwied (SD)	-27.8 (2.5)	-33.4 (2.2)
N	18	13
Perċentwal ta' bidla fl-ghadd tal-plejtlets (SD)	16.6 (4.0)	24.9 (6.9)

N: numru ta' pazjenti

Studju ta' estensjoni f'pazjenti adulti

Hames pazjenti adulti li pparteċipaw fl-istudju tad-doża tiżdied fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża, f'pazjenti ASMD komplew it-trattament fi studju ta' estensjoni fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza qed tintuża u rċievew Xenpozyme sa > 7 snin.

Titjib miżmum fil-% ta' DLco imbassar, fil-volum tal-milsa u tal-fwied u fl-ghadd-tal-plejtlets, meta mqabbla mal-linja bażi, ġie innutat fl-adulti matul iż-żmien tal-istudju (ara Tabella 8).

Tabella 8: Medja tal-perċentwal ta' bidla (SD) mil-linja bażi sa xahar 78 tal-parametri ta' effikaċja

	Xahar 78 (N=5)
Perċentwal ta' bidla fil-% ta' DLco imbassar (SD)	55.3% (48.1)
Perċentwal ta' bidla fil-volum tal-milsa (SD)	-59.5% (4.7)
Perċentwal ta' bidla fil-volum tal-fwied (SD)	-43.7% (16.7)
Perċentwal ta' bidla fl-ghadd tal-plejtlets (SD)	38.5% (14.7)

N: numru ta' pazjenti

Popolazzjoni pedjatrika

L-istudju ASCEND-Peds (studju kliniku ta' Fazi 1/2) huwa studju b'ħafna ċentri, b'doži ripetuti fejn kemm l-investigaturi kif ukoll il-pazjenti kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża biex jevalwa s-sigurtà u t-tollerabilità ta' Xenpozyme mogħti għal 64 ġimgha f'pazjenti pedjatriki b'età <18-il sena b'ASMD (tip A/B u B). Barra dan, skopijiet finali li esploraw l-effikaċja marbuta ma' tkabbir tal-organi, funzjonijiet tal-pulmun u tal-fwied, u tkabbir lineari ġew evalwati f'ġimgha 52.

Total ta' 20 pazjent (4 adolexxenti b'età minn 12 sa < 18-il sena, 9 itfal b'età minn 6 snin sa < 12-il sena, u 7 trabi/ tfal b'età < 6 snin) żdiditilhom id-doża ta' Xenpozyme permezz ta' reġimen ta' zieda fid-doża minn 0.03 mg/kg għal-doża fil-mira ta' 3 mg/kg. It-trattament inġhata bħala infużjoni ġol-vini darba kull ġimagħtejn sa 64 ġimgha. Pazjenti rreġistrati fl-istudju kellhom volum tal-milsa ≥ 5 MN mkejjejl permezz ta' MRI. Il-pazjenti kienu distribwiti fl-etajiet kollha b'età minn 1.5 sa 17.5 sena, biż-żewġ sessi rrapprezentati b'mod ugwali. Il-medjan (SD) tal-età meta saret id-dijanjsi ta' ASMD kien 2.5 (2.5) sena. Fil-linja bażi, manifestazzjonijiet newroloġiċi deħru fi 8 minn 20 pazjent pedjatriku (40%) konsistenti ma' dijanjsi klinika ta' ASMD Tip A/B. It-12-il pazjent l-oħra kellhom dijanjsi klinika konsistenti ma' ASMD Tip B.

Trattament bi Xenpozyme wassal għal titjib fil-perċentwal ta' bidla fil-% ta' DLco imbassar, fil-volum tal-milsa u tal-fwied, fl-ghadd tal-plejtlets, u fil-progressjoni ta' tkabbir lineari (mkejjejl permezz ta' punteġġi Z tat-Tul) f'ġimgha 52 meta mqabbel mal-linja bażi (ara Tabella 9).

Tabella 9: Medja tal-perċentwal ta' bidla (SE) ta' LS jew bidla (SD) mil-linja bażi sa ġimgha 52 (koorti tal-etajiet kollha) tal-parametri ta' effikaċja

	Valur fil-linja bażi (n=20)	Ġimgha 52 (n=20)
Medja tal-% ta' DLco imbassar (SD) Perċentwal ta' bidla fil-% ta' DLco imbassar* 95% CI	54.8 (14.2)	71.7 (14.8) 32.9 (8.3) 13.4, 52.5
Medja tal-volum tal-milsa (MN) (SD) Perċentwal ta' bidla fil-volum tal-milsa (f' MN) 95% CI	19.0 (8.8)	9.3 (3.9) -49.2 (2.0) -53.4, -45.0
Medja tal-volum tal-fwied (MN) (SD) Perċentwal ta' bidla fil-volum tal-fwied (f' MN) 95% CI	2.7 (0.7)	1.5 (0.3) -40.6 (1.7) -44.1, -37.1
Medja tal-ġhadd tal-plejtlets ($10^9/L$) (SD) Perċentwal ta' bidla fl-ġhadd tal-plejtlets 95% CI	137.7 (62.3)	173.6 (60.5) 34.0 (7.6) 17.9, 50.1
Medja tal-punteġġi Z tat-tul (SD) Bidla fil-punteġġi Z tat-tul* 95% CI	-2.1 (0.8)	-1.6 (0.8) 0.6 (0.4) (0.38,0.73)

*DLco ġie evalwat f'9 pazjenti pedjatriċi b'età ≥ 5 snin li setgħu jagħmlu t-test, bidla fil-punteġġ Z tat-tul ġiet evalwata f'19-il pazjent pedjatriku.

Barra dan, il-medja ta' LS tal-livelli ta' qabel l-infuzjoni ta' ceramide u lyso-sphingomyelin fil-plażma tnaqqsu b'57% (SE: 5.1) u 87.2% (SE: 1.3), rispettivament, meta mqabbla mal-linja bażi wara 52 ġimgha ta' trattament.

L-effetti ta' Xenpozyme fuq il-volumi tal-fwied u tal-milsa, il-plejtlets u l-punteġġi z tat-tul deheru fil-koorti kollha tal-etajiet tal-pazjenti pedjatriċi inklużi fl-istudju.

Studju ta' estensjoni pazjenti pedjatriċi

Għoxrin pazjent pedjatriku li pparteċipaw fl-istudju ASCEND-Peds komplew it-trattament fi studju ta' estensjoni fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża u rievew Xenpozyme għal > 5 snin.

Ġie nnutat li t-titjib fil-parametri ta' effikaċja nżamm (il-% DLco imbassar, il-volum tal-milsa u tal-fwied, l-ġhadd tal-plejtlets, il-punteġġi Z tat-tul u l-età tal-ġhadam) fil-pazjenti pedjatriċi matul il-kors tal-istudju sa xahar 48 (ara Tabella 10).

Tabella 10: Medjan tal-perċentwal ta' bidla jew bidla (SD) mil-linja bażi sa xahar 48 (il-koorti tal-etajiet kollha) tal-parametri ta' effikaċja

	Month 48
N	5
Perċentwal ta' bidla fil-% DLco imbassar (SD)	60.3 (58.5)
N	7
Perċentwal ta' bidla fil-volum tal-milsa (SD)	-69.1 (4.1)
N	7
Perċentwal ta' bidla fil-volum tal-fwied (SD)	-55.4 (11.0)
N	5
Perċentwal ta' bidla fl-għadd tal-plejtlets (SD)	35.8 (42.4)
N	5
Bidla fil-punteggi Z tat-tul (SD)	2.3 (0.8)
N	7
Bidla fl-età tal-għadam (xhur) (SD)	18.5 (19.0)

N: numru ta' pazjenti

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Xenpozyme f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tad-Defiċjenza ta' Acid Sphingomyelinase (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika (PK) ta' olipudase alfa ġiet stmata f'49 pazjent adult b'ASMD mill-istudji kliniċi kollha, li rċivew għoti darba jew diversi drabi. Bid-doża ta' 3 mg/kg mogħtija darba kull ġimagħtejn, il-medja tal-konċentrazzjoni massima (C_{max}) (percent coefficient of variation, CV%) u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-hin fuq perjodu ta' għoti tad-doża ($AUC_{0-\tau}$) fl-istat fiss kienu 30.2 µg/mL (17%) u 607 µg.sieġha/mL (20%), rispettivament.

Assorbiment

Ma kien hemm l-ebda assorbiment minhabba li Xenpozyme jingħata minn ġol-vini.

Distribuzzjoni

Il-medja (CV%) stmata tal-volum ta' distribuzzjoni ta' olipudase alfa hija 13.1 L (18%).

Bijotrasformazzjoni

Olipudase alfa huwa enzima rikombinanti umana u hija mistennija li tiġi eliminata permezz ta' deġratazzjoni proteolitika f'peptidi żgħar u aċidi amminiċi.

Eliminazzjoni

Il-medja (CV%) tat-tneħħija ta' olipudase alfa hija 0.331 L/sieġha (22%). Il-medja tal-half-life ($t_{1/2}$) terminali kienet fuq firxa minn 31.9 sa 37.6 sieġha.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Olipudase alfa esibixxa farmakokinetika lineari fuq il-firxa tad-doża minn 0.03 sa 3 mg/kg. Wara r-reġimen ta' zieda fid-doża minn 0.1 sad-doża ta' manteniment ta' 3 mg/kg mogħtija darba kull ġimagħtejn, kien hemm akkumulu minimu fil-livelli ta' olipudase alfa fil-plażma.

Popolazzjonijiet speċjali

Ma kien hemm l-ebda differenzi kliniċi rilevanti fil-farmakokinetika ta' olipudase alfa abbażi tas-sess tal-persuna.

Analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni indikat li l-esponiment f'pazjenti Asjatiċi (n=2) u razez oħra (n=2) kienu fil-firxiet ta' esponiment osservat għal pazjenti Kawkasi.

Anzjani (età ≥ 65 sena)

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma kinitx tindika differenza fl-esponiment fl-anzjani (2 pazjenti biss b'età bejn 65 u 75 sena ġew inklużi fil-provi kliniċi bi Xenpozyme).

Pedjatriċi

Il-PK ta' olipudase alfa ġiet stmata f'20 pazjent pedjatriku inkluż 4 pazjenti adolexxenti, 9 pazjenti tfal u 7 pazjenti tfal/trabi (Tabella 11). Esponimenti għal olipudase alfa kienu aktar baxxi f'pazjenti pedjatriċi meta mqabbla ma' dawg f'pazjenti adulti. Madankollu, dawn id-differenzi ma tqisux rilevanti b'mod kliniku.

Tabella 11: Medja (CV%) tal-parametri PK ta' olipudase alfa wara l-ġhoti ta' 3 mg/kg kull ġimagħtejn f'pazjenti adolexxenti, tfal u tfal/trabi b'ASMD

Grupp tal-Età	Età (sena)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ} (µg.siegha/mL)
Adolexxenti (n=4)	12, < 18	27.5 (8)	529 (7)
Tfal (n=9)	6, < 12	24.0 (10)	450 (15)
Tfal/Trabi(n=7)	< 6	22.8 (8)	403 (11)

Statistiċi deskrittivi jirrapprezentaw l-istimi post hoc ta' esponimenti fl-istat fiss bl-użu ta' analiżi PK ta' popolazzjoni.

AUC_{0-τ}: erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma mal-ħin fuq intervall tal-ġhoti tad-doża; C_{max}: koncentrazzjoni massima fil-plażma; n: numru totali ta' pazjenti.

Indeboliment tal-fwied

Olipudase alfa huwa proteina rikombinanti u hija mistennija li tiġi eliminata permezz ta' deġratazzjoni proteolitika. Għalhekk, funzjoni indebolita tal-fwied mhijiex mistennija li taffewttwa l-farmakokinetika ta' olipudase alfa.

Indeboliment tal-kliewi

Erba' pazjenti (11.1%) b'indeboliment hafif tal-kliewi (60 mL/min ≤ tneħħija tal-kreatinina < 90 mL/min) ġew inklużi fl-istudju ASCEND. Ma kien hemm l-ebda differenzi rilevanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' olipudase alfa f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi. L-impatt ta' indeboliment tal-kliewi minn moderat sa sever fuq il-farmakokinetika ta' olipudase alfa mhuwiex magħruf. Olipudase alfa mhuwiex mistenni li jiġi eliminat permezz ta' tneħħija mill-kliewi. Għalhekk, l-indeboliment renali mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' olipudase alfa.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži waħdiet u doži ripetuti, li saru f'animali tipiċi li jinstabu fin-natura (grieden, firien, fniek, klieb u xadini) b'livelli tad-doża 10 darbiet aktar mill-massimu tad-doża rakkomandata fil-bniedem (MRHD, Maximum recommended human dose). Studji biex jevalwaw il-possibbiltà ta' mutazzjoni fil-ġeni u riskju ta' kanċer ta' olipudase alfa ma sarux.

Fi grieden li tneħħielhom acid sphingomyelinase (ASMKO, *acid sphingomyelinase knockout*) (mudell tal-marda ta' ASMD), ġiet osservata l-mortalità wara l-ġhoti ta' waħdiet ta' doži ta' olipudase alfa ≥ 3.3 drabi oghla mill-MRHD bħala injezzjoni f'daqqa fil-vina. Madankollu, ġhoti ta' doži ripetuti wera

li l-ghoti ta' olipudase alfa permezz ta' skeda ta' židiet bil-mod fid-doża ma wassalx għal mortalità marbuta mas-sustanza u naqqas is-severità ta' sejbiet oħra ta' tossiċità sal-oghla doża ttestjata ta' 10 darbiet aktar mill-MRHD.

Ġiet osservata žieda fl-inċidenza ta' eksenċefalija meta ġrieden tqal ġew trattati kuljum b'olipudase b'livelli ta' esponiment kumparabbli mal-esponiment tal-bniedem bid-doża terapewtika u l-frekwenza rakkomandati għall-manteniment. Din l-inċidenza kienet kemxejn oghla mid-*data* storika ta' kontroll. Ir-rilevanza ta' din l-osservazzjoni għall-bnedmin mhijiex magħrufa. L-ghoti ta' olipudase alfa minn ġol-vini kuljum lill-fniek tqal ma wassalx għal formazzjonijiet ħżiena fil-feti jew varjazzjonijiet b'esponimenti li qabżu b'mod sinifikanti l-esponiment fil-bniedem bid-doża terapewtika u l-frekwenza rakkomandati għall-manteniment.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-methionine
Sodium phosphate dibasic heptahydrate
Sodium phosphate monobasic monohydrate
Sucrose

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħa

48 xahar.

Prodott mediċinali rikostitwit

Wara r-rikostituzzjoni b' ilma sterli għall-injezzjoni, l-istabilità kinika, fiżika u mikrobijoloġika waqt l-użu intweriet sa 24 siegħa f'temperatura ta' 2-8°C jew 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25°C). Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali rikostitwit għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax għad-dilwizzjoni immedjatament, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel id-dilwizzjoni u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah u s-soltu ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8°C jew 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25°C).

Prodott mediċinali dilwit

Wara d-dilwizzjoni b' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni, l-istabilità klinika, fiżika u mikrobijoloġika waqt l-użu intweriet bejn 0.1 mg/mL u 3.5 mg/mL għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2-8°C, u sa 12-il siegħa (inkluż il-hin tal-infużjoni) meta jinħażen f'temperatura ambjentali (sa 25°C).

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali dilwit għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament wara d-dilwizzjoni, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah u s-soltu ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8°C segwiti minn 12-il siegħa (inkluż il-hin tal-infużjoni) meta jinħażen f'temperatura ambjentali (sa 25°C).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahžen fil-frigġ (2°C - 8°C).

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

20 mg ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjett (ħġieg tat-Tip I) b'tapp tal-chlorobutyl-elastomer silikonizzat li jibqa' stabbli waqt il-lajofilizzazzjoni, u sigill tal-aluminju b'għatu tal-plastik li jinqala' faċilment.

Kull pakkett fih 1, 5, 10 jew 25 kunjett. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kunjetti qegħdin biex jintużaw darba biss.

L-infużjonijiet għandhom jingħataw pass pass preferibilmment bl-użu ta' pompa tal-infużjoni.

Preparazzjoni tas-soluzzjoni biex tingħata d-doża

It-trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jiġi rikostitwit b'ilma sterili għall-injezzjoni, jiġi ddilwit b'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni imbagħad jingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini.

Il-passi tar-rikostituzzjoni u tad-dilwizzjoni għandhom isiru f'kundizzjonijiet aseptiċi. M'għandux jintuża apparat li jiffiltra fi kwalunkwe punt matul il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Evita li ttella' r-ragħwa matul il-passi tar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

- 1) Iddetermina n-numru ta' kunjetti li għandhom jiġu rikostitwiti abbażi tal-piż tal-pazjent individwali u d-doża ordnata.
 $\text{Piż tal-pazjent (kg)} \times \text{doża (mg/kg)} = \text{doża tal-pazjent (f' mg)}$. Doża tal-pazjent (f' mg) diviża b'20 mg/kunjett = numru ta' kunjetti li għandek tirrikostitwixxi. Jekk in-numru ta' kunjetti jinkludu parti minn kunjett, kompli hallat san-numru ta' kunjett sħiħ li jmiss.
- 2) Ohroġ in-numru ta' kunjetti meħtieġa għall-infużjoni mill-frigġ u warrabhom għal madwar 20 sa 30 minuta biex thallihom jilħqu t-temperatura ambjentali.
- 3) Irrikostitwixxi kull kunjett billi tinjetta 5.1 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni ġol-kunjett billi żżidu bil-mod qatra qatra mal-ġenb tan-naħa ta' ġewwa tal-kunjett.
- 4) Mejjel u gerbeb kull kunjett bil-mod bejn il-paliet ta' jdejk. Kull kunjett se jagħti 4 mg/mL ta' soluzzjoni ċara u bla kulur.
- 5) Ifli s-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjetti għal frak u telf ta' kulur. Is-soluzzjoni ta' Xenpozyme għandha tkun ċara u bla kulur. Kwalunkwe kunjett li jkun fih frak opak jew telf ta' kulur m'għandux jintuża.
- 6) Iġbed il-volum tas-soluzzjoni rikostitwita li jaqbel mad-doża ordnata, min-numru ta' kunjetti li suppost u ddilwixxi bis-soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni, f'siringa jew borża tal-infużjoni skont il-volum tal-infużjoni (ara Tabella 12 għall-volum totali tal-infużjoni rrakkomandat abbażi tal-età u/jew il-piż tal-pazjent).

Tabella 12: Volumi rakkomandati tal-infuzjoni

	Piż tal-ġisem ≥3 kg sa <10 kg	Piż tal-ġisem ≥10 kg sa <20 kg	Piż tal-ġisem ≥20 kg (pazjenti pedjatriċi <18-il sena)	Pazjenti adulti (≥18-il sena)
Doża (mg/kg)	Volum totali tal- infuzjoni (mL)	Volum totali tal- infuzjoni (mL)	Volum totali tal- infuzjoni (mL)	Volum totali tal- infuzjoni (mL)
0.03	Volum varjabbli se jvarja abbażi tal-piż tal-ġisem	Volum varjabbli se jvarja abbażi tal-piż tal-ġisem	5	NA
0.1	Volum varjabbli se jvarja abbażi tal-piż tal-ġisem	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

- Għall-volumi finali varjabbli tal-infuzjoni abbażi tal-piż tal-ġisem f'pazjenti pedjatriċi (ara Tabella 12):
 - Ipprepara soluzzjoni għall-infuzjoni ta' 0.1 mg/mL billi żżid 0.25 mL (1 mg) tas-soluzzjoni rikostitwita ppreparata f'pass 3) u 9.75 mL ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni f'siringa vojta ta' 10 mL.
 - Ikkalkula l-volum (mL) meħtieġ biex tikseb id-doża tal-pazjent (mg).
Eżempju: $0.3 \text{ mg} \div 0.1 \text{ mg/mL} = 3 \text{ mL}$
 - Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni għal $5 \text{ mL} \leq \text{volum totali} \leq 20 \text{ mL}$ billi tuża siringa:
 - Injetta l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita bil-mod mal-ġenb tan-naħa ta' ġewwa tas-siringa vojta.
 - Żid bil-mod il-mod kwantità biżżejjed ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride solution għall-injezzjoni biex tikseb il-volum totali tal-infuzjoni meħtieġ (evita li ttella' r-raghwa fis-siringa).
 - Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni għal volum totali $\geq 50 \text{ mL}$ bl-użu ta' borża tal-infuzjoni:
 - Borża vojta tal-infuzjoni:
 - Bil-mod il-mod injetta l-volum meħtieġ tal-infuzjoni tas-soluzzjoni rikostitwita minn pass 3) fil-borża tal-infuzjoni sterili tad-daqs xieraq.
 - Bil-mod żid kwantità biżżejjed ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni biex tikseb il-volum totali tal-infuzjoni meħtieġ (evita li ttella' r-raghwa fil-borża).
 - Borża tal-infuzjoni mimlija għal-lest:
 - Mill-borża tal-infuzjoni mimlija għal-lest b'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni iġbed il-volum ta' normal saline biex tikseb volum finali kif speċifikat f'Tabella 12.
 - Żid bil-mod il-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita minn pass 3) ġol-borża tal-infuzjoni (evita li ttella' r-raghwa fil-borża).
- 7) Bil-mod aqleb is-siringa jew il-borża tal-infuzjoni ta' taħt fuq biex thallat il-kontenut. Thawdux. Minhabba li din hija soluzzjoni ta' proteina, wara d-dilwizzjoni xi kultant jiġri li l-fibri tal-proteina jingħaqdu ċappa (deskritta bħala fibri translucidi rqaq).
- 8) Waqt l-ġhoti s-soluzzjoni ddilwita għandha tiġi ffiltrata minn filtru li l-proteini ma jintrabtu miegħu, b'dijametru ta' $0.2 \mu\text{m}$, ġol-pajp l-irqiq.
- 9) Wara li l-infuzjoni titlesta, il-pajp irqiq tal-infuzjoni għandu jitlaħlaħ b'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni billi tintuża l-istess rata bħal dik użata għall-aħħar parti tal-infuzjoni.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
L-Irlanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).>

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Xenpozyme f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv inkluż il-komunikazzjoni fil-medja, mod ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspekt ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv huwa mmirat sabiex jimminimizza kwistjonijiet speċifiċi dwar is-sigurtà.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat membru fejn Xenpozyme ikun qiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha fil-kura tas-saħħa (HCP- *Healthcare Professionals*) u l-pazjenti/persuni li qed jieħdu hsiebhom li huma mistennija li jagħmlu riċetta, jagħtu, jużaw, Xenpozyme ikollhom aċċess/jiġu pprovduti bil-messaġġ edukattiv li ġej li għandu jitqassam mill-korpi professjonali:

- Materja edukattiva għall-HCP
- Materja edukattiva għall-pazjent/ persuna li qed tieħu hsiebhom

1. Materja edukattiva għall-HCP:

1.1. Gwida HCP għall-HCPs fl-ambitu tal-infuzjoni d-dar inklużi l-infermiera:

Il-gwida HCP tinkludi l-elementi prinċipali li ġejjin:

- Fil-paġna ta' quddiem, informazzjoni fejn tista' tikkuntattja l-konsulent li jagħmel ir-riċetta/li qed jieħu hsieb it-trattament/ċentru li jistgħu jintlaħqu f'kwalunkwe hin tal-ġurnata
- Tfakkar biex jinqara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) qabel ma jinbeda t-trattament.
- Sabiex tassigura għarfien dwar ir-riskju ta' immunoġenicità, il-monitoraġġ u l-immaniġġar tagħha, il-gwida tinkludi dan li ġej:
 - Htiġijiet li l-HCPs/infermiera għall-infuzjoni d-dar għandhom jiġu mharrġa f'miżuri t'emergenza u li għandhom ikollhom lest tagħmir ta' rixuxxittazzjoni qabel ma tinbeda l-kura.
 - Informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni (IARs *Infusion associated reactions*), sensitività eċċessiva severa jew anafilassi u l-azzjonijiet irrakkomandati għall-immaniġġar ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs-*adverse drug reactions*) jekk dawn isehħu.
 - Biex tfakkar sabiex tapplika biss id-doża ta' manteniment (mg/kg) kif preskritt mill-konsulent li qed jieħu hsieb it-trattament/li jagħmel ir-riċetta.
- Istruzzjoni sabiex tikkuntattja l-konsulent li jagħmel ir-riċetta/li qed jieħu hsieb it-trattament jekk il-pazjent ikollu sinjali/sintomi ta' IARs, sensitività eċċessiva, anafilassi jew jekk waħda jew aktar mill-infuzjonijiet tal-pazjent tintesa jew ikun hemm xi dewmien.
- Evalwazzjoni medika tal-pazjent qabel ma tingħata l-infuzjoni d-dar.
- Il-htiġijiet u l-organizzazzjoni tal-infuzjoni d-dar li jinkludu l-apparat, it-trattament ta' qabel u t-trattamenti t'emergenza.
- Dettalji u istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni, ir-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u t-tehid tal-prodott sabiex tevita r-riskju ta' żbalji fil-medikazzjoni.
- Mudell ta' kalkulazzjoni sabiex tipprepara s-soluzzjoni tal-infuzjoni skont id-doża preskritta ta' manteniment u l-piż tal-ġisem tal-pazjent b'istruzzjonijiet biex tieħu nota tal-kalkulazzjoni u d-data tal-infuzjoni.
- Dan il-mudell ta' kalkulazzjoni jista' jintuża bħala bażi biex id-dettalji tal-infuzjoni jitniżżlu fir-rekord mediku tal-pazjent.
- Tfakkar biex tiċċekkja jekk hemmx bżonn ta' aktar provvisti.

2. Materjal edukattiv għall-pazjent:

2.1 Kard tal-Pazjent għall-pazjenti/min qed jieħu hsiebhom

Il-kard tal-pazjent jinkludi dwan l-elementi li ġejjin:

- Istruzzjonijiet lill-pazjent/min qed jieħu hsieb biex ifittex għajjnuna medika urġenti jekk kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' IARs, ta' sensitività eċċessiva severa jew ta' anafilassi mniżżla

fil-kard isehhu jew jmorru għall-agħar waqt u wara l-infużjoni u biex jirrapportaw l-avveniment lill-konsulent li qed jiehu hsieb it-trattament/jagħmel ir-riċetta.

- Informazzjoni fejn tista' tikkuntattja l-konsulent li jagħmel ir-riċetta/li qed jiehu hsieb it-trattament/ċentru li jistgħu jintlaħqu f' kwalunkwe hin tal-ġurnata
- Biex tfakkar lin-nisa li jistgħu ikollhom it-tfal (WOCBP-*women of childbearing potential*) biex jiddiskutu l-htieġa ta' miżuri ta' kontraċezzjoni mal-konsulent li jagħmel ir-riċetta/jiehu hsieb it-trattament.
- Biex tfakkar lill-WOCBP jikkuntattjaw il-konsulent li jagħmel ir-riċetta/jiehu hsieb it-trattament jekk jaħsbu li jistgħu jkunu tqal jew jippjanaw li jsiru tqal.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xenpozyme 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
olipudase alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 20 mg ta' olipudase alfa.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll:

L-methionine

Sodium phosphate dibasic heptahydrate

Sodium phosphate monobasic monohydrate

Sucrose

Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett 1

5 kunjetti

10 kunjetti

25 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu ta' darba biss

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu minn ġol-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

Għal aktar informazzjoni, skannja l-kodiċi QR jew żur www.xenpozyme.info.sanofi

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Uża minnufih wara d-dilwizzjoni

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1659/001 kunjett 1
EU/1/22/1659/002 5 kunjetti
EU/1/22/1659/003 10 kunjetti
EU/1/22/1659/004 25 kunjett

13. NUMRU TAL-LOTT <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.>

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN

NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Xenpozyme 20 mg trab għal konċentrat
olipudase alfa
Użu IV wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

20 mg

6. OHRAJN

Genzyme Europe B.V.-NL

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xenpozyme 20 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni olipudase alfa

▼ Din il-medicina hija sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Xenpozyme u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Xenpozyme
3. Kif jingħata Xenpozyme
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Xenpozyme
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Xenpozyme u għalxiex jintuża

X'inhu Xenpozyme

Xenpozyme fih enzima li tissejjaħ olipudase alfa.

Għalxiex jintuża Xenpozyme

Xenpozyme jintuża fit-trattament ta' disturb li jintiret li jissejjaħ deficijenza ta' acid sphingomyelinase (ASMD *Acid Sphingomyelinase Deficiency*). Jintuża fit-tfal u fl-adulti b'ASMD tat-tip A/B jew B għat-trattament tas-sinjali u s-sintomi ta' ASMD li mhumiex relatati mal-moħħ.

Kif jahdem Xenpozyme

Pazjenti b'ASMD għandhom verżjoni tal-enzima acid sphingomyelinase li ma taħdimx sew. Dan jirriżulta f'akkumulazzjoni ta' sustanza li tissejjaħ sphingomyelin, li tagħmel ħsara lill-organi bħall-milsa, il-fwied, il-qalb, il-pulmun u d-demm. Olipudase alfa jahdem bl-istess mod kif kieku taħdem l-enzima naturali u b'hekk jaġixxi bħala sostitut, li jnaqqas l-akkumulazzjoni ta' sphingomyelin fl-organi u jiġu ttrattati s-sinjali u s-sintomi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Xenpozyme

M'għandekx tingħata Xenpozyme

- Jekk kellek reazzjonijiet allergiċi (anafilattiċi) ta' theddida għall-ħajja għal olipudase alfa (ara sezzjoni 'Twissijiet u prekawzjonijiet' aktar 'l isfel) jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Jista' jkollok effetti sekondarji li jissejju reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs- *infusion-associated reactions*) li jistgħu jkunu kkawżati mill-infużjoni (drupp) tal-medicina. Jistgħu jseħhu waqt li qed/a tingħata Xenpozyme jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni.

Dawn jistgħu jinkludu reazzjonijiet allergiċi (ara sezzjoni 4) u sintomi bħal uġiġħ ta' ras, raxx bil-ħakk u bil-ġilda mqabbża' (urtikarja), deni, dardir, rimettar u ħakk fil-ġilda.

Jekk taħseb li qed jaqbddek IAR, **għid lit-tabib tiegħek minnufih.**

Jekk ikollok reazzjoni allergika severa waqt l-infużjoni tiegħek, it-tabib tiegħek se jwaqqaflek l-infużjoni tiegħek u jipprovdi lek trattament mediku xieraq. It-tabib tiegħek se jieħu deċiżjoni dwar ir-riskji u l-benefiċċji li jagħtik aktar doži ta' Xenpozyme.

Jekk għandek IAR hafif għal moderat, it-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jwaqqaflek l-infużjoni b' mod temporanju, inaqas ir-rata tal-infużjoni u/jew inaqas id-doża.

It-tabib jista' jagħtik (jew jkun tak) mediċini oħra biex tippreveni jew timmaniġġja r-reazzjonijiet allergiċi.

It-tabib tiegħek se jordnalek testijiet tad-demem biex jiċċekkja kemm qed jaħdem sew il-fwied tiegħek (skont il-miżuri tal-livelli tal-enzimi tal-fwied tiegħek) qabel ma tibda t-trattament, u mbagħad f'intervalli regolari hekk kif id-doži jġu agġustati (ara sezzjoni 3).

Mediċini oħra u Xenpozyme

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

M'hemm ebda esperjenza bl-użu ta' Xenpozyme f'nisa tqal. Xenpozyme jista' jkun ta' periklu għal tfal li għadhom ma tweldux meta jittieħed minn mara waqt it-tqala. Xenpozyme għandu jintuża biss waqt it-tqala jekk verament ikun hemm il-bżonn. Nisa li huma kapaċi li isiru tqal għandhom jużaw il-kontraċezzjoni waqt li qed jużaw Xenpozyme.

Mhuwiex magħruf jekk Xenpozyme jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana biex tagħmel dan. It-tabib tiegħek imbagħad se jgħinek biex tiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-treddiġħ jew twaqqafx tieħu Xenpozyme, meta tikkonsidra l-benefiċċju li tredda' t-tarbija u l-benefiċċju ta' Xenpozyme għall-omm.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xenpozyme jista' jkollu fit ta' effett fuq il-kapaċità li ssuq u tuża magni għax tista' tesperjenza pressjoni baxxa tad-demem (li tista' gġagħlek thossok se tintilef minn sensik).

Xenpozyme fih is-sodium

Din il-mediċina fiha 3.02 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 0.15% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittieħed kuljum minn adult jew adolexxent u $\leq 0.38\%$ tal-ammont massimu aċċettabbli ta' sodium li għandu jittieħed kuljum minn tfal ta' taħt is-16-il sena t'età.

3. Kif għandek jingħata Xenpozyme

Xenpozyme se jingħatalek bħala dripp (infużjoni) taħt is-supervizjoni ta' professjonist/a fil-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-trattament ta' ASMD jew mard metaboliku ieħor.

Id-doża li tirċievi hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem tiegħek u tingħatalek kull ġimagħtejn. It-trattament jibda b'doża baxxa tal-mediċina, li tiżdied gradwalment.

Normalment l-infużjoni ddum madwar 3 sa 4 sigħat iżda tista' tkun inqas jew iżjed skont kif jiddeċiedi t-tabib u tista' tkun inqas waqt il-perjodu meta d-doża tiegħek tkun qiegħda tiżdied.

Pazjenti adulti

Fil-bidu, id-doża rakkomandata ta' Xenpozyme hija ta' 0.1 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem. Din tiżdied b'mod ippjanat b'kull doża sussegwenti sakemm tintlaħaq id-doża rakkomandata ta' 3 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem kull ġimagħtejn. Normalment tieġu sa 14-il ġimgħa sabiex tilhaq id-doża rakkomandata iżda tista' tkun iżjed skont kif jaħsibha it-tabib.

Tfal

Fil-bidu, id-doża rakkomandata ta' Xenpozyme hija ta' 0.03 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem. Id-doži sussegwenti għandhom jiżdiedu b'mod ippjanat sad-doża rakkomandata ta' 3 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem kull ġimagħtejn. Normalment tieġu sa 16-il ġimgħa sabiex tilhaq id-doża rakkomandata iżda tista' tkun iżjed skont kif jaħsibha it-tabib.

Infużjoni d-dar

It-tabib jista' jikkunsidra infużjoni ta' Xenpozyme d-dar jekk qiegħed/da fuq doża stabbli u qed tittollera l-infużjonijiet sew. Din id-deċiżjoni biex tmur għal infużjoni d-dar għandha ssir wara evalwazzjoni u rakkomandazzjoni mit-tabib tiegħek. Jekk ikollok effetti sekondarju waqt infużjoni ta' Xenpozyme, il-persuna li qiegħda tagħtik l-infużjoni d-dar tista' twaqqaf l-infużjoni u tibda trattament mediku xieraq.

Istruzzjonijiet għall-użu kif support

Xenpozyme jingħata permezz ta' infużjoni minn ġol-vini (dripp ġo vina). Jiġi fornut bħal trab li qabel ma jingħata se jithallat ma' ilma sterili.

Jekk tingħata Xenpozyme aktar milli support

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tissuspetta xi bidla mill-infużjoni ta' rutina tiegħek. Peress li Xenpozyme jingħata minn professjonist/a fil-kura tas-saħħa, mhux probabbli li tieġu doża eċċessiva.

Jekk taqbez infużjoni ta' Xenpozyme

Huwa importanti li tieġu l-infużjoni tiegħek kull ġimagħtejn. Infużjoni tigi kkunsidrata bħala li nqabżet jekk ma tingħatax fi żmien 3 ijiem mill-infużjoni skedata. Skont in-numru ta' doži li jkunu nqabżu, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jerga' jibda minn doża aktar baxxa.

Jekk qbiżt infużjoni jew ma tkunx tista' tattendi għal appuntament skedat, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Dehru reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs) waqt li l-pazjenti kienu qed jingħataw il-medicina jew fi żmien 24 siegħa wara l-infużjoni.

L-aktar effetti sekondarji serji jistgħu jinkludu reazzjonijiet allergiċi severi f'daqqa, raxx bil-ħakk u bil-ġilda mqabbża' (urtikarja), raxx, żieda fl-enzimi tal-fwied u qalb li tħabbat b'mod irregolari.

Għandek tavża lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok IAR jew reazzjoni allergika.

Jekk għandek reazzjoni għall-infużjoni tista' tingħata medicini oħra biex jittrattaw jew jgħinu jipprevenu reazzjonijiet fil-futur. Jekk ir-reazzjoni għall-infużjoni hija severa, it-tabib tiegħek jista' jwaqqaf l-infużjoni ta' Xenpozyme u jibda jagħti trattament mediku xieraq

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras
- Deni – tiżdied it-temperatura tal-ġisem

- Raxx bil-ħakk u bil-ġilda mqabbża (urtikarja)
- Dardir
- Rimettar
- Uġiġħ addominali (madwar iż-żaqq)
- Uġiġħ fil-muskoli
- Ħakk fil-ġilda
- Żieda fit-test tad-demmm għall-infjammazzjoni

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Raxx (tipi differenti ta' raxx xi kultant bil-ħakk)
- Uġiġħ fin-naħa ta' fuq taż-żaqq
- Għeja
- Test tad-demmm mhux normali għall-funzjoni tal-fwied
- Dijarea
- Ġilda li tiħmar
- Uġiġħ fil-ġogi
- Uġiġħ fid-dahar
- Deħxiet ta' bard
- Diffikultà biex tieħu n-nifs
- Skonfort addominali
- Uġiġħ fl-ghadam
- Uġiġħ
- Pressjoni baxxa tad-demmm
- Thabbit qawwi tal-qalb li tista' tkun qed tgħaġġel jew irregolari
- Thabbit tal-qalb b' mod mgħaġġel
- Uġiġħ fil-fwied
- Reazzjonijiet allergiċi severi
- Thossok shun hafna
- Irritazzjoni fil-grizmejn u fil-laringi
- Għafsa u nefħa fil-grizmejn
- Tharħir
- Leżjonijiet fil-ġilda (bħal leżjonijiet solidi u mqabbżin jew ċatti u ħomor)
- Nefħa ta' malajr taħt il-ġilda f' postijiet bħal wiċċ, grizmejn, dirghajn, u riġlejn li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja jekk in-nefħa fil-grizmejn tibblokkja l-passaġġ tan-nifs
- Uġiġħ fl-istonku
- Għajnejn ihokku jew ħomor
- Skonfort fl-ghajn
- Debbulizza
- Test tad-demmm mhux normali għall-infjammazzjoni
- Reazzjonijiet relatati mas-sit tal-kateter li jinkludu uġiġħ, ħakk jew nefħa

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Xenpozyme

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax Xenpozyme wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar. Aħżen fi friġġ bejn 2°C sa 8°C.

Wara d-dilwizzjoni, huwa rrakkomandat li jintuża minnufih.

Jekk ma tintużax minnufih, is-soluzzjoni rikostitwita tista' tinħażan sa 24 siegħa f'2°C sa 8°C jew sa 12-il siegħa f'temperatura tal-kamra (sa 25°C).

Wara d-dilwizzjoni, is-soluzzjoni tista' tinħażen sa 24 siegħa f'2-8°C segwit minn 12-il siegħa (inkluż iż-żmien tal-infużjoni) f'temperatura tal-kamra.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.>

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xenpozyme

- Is-sustanza attiva hi olipudase alfa. Kunjett wiehed fih 20 mg ta' olipudase alfa.
 - Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma
 - L-methionine
 - Sodium phosphate dibasic heptahydrate
 - Sodium phosphate monobasic monohydrate
 - Sucrose
- ara sezzjoni 2 Xenpozyme fih is-sodium

Kif jidher Xenpozyme u l-kontenut tal-pakkett

Xenpozyme huwa trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjett (20 mg/vial).

It-trab huwa trab lajofilizzat ta' lewn abjad għal abjad fl-isfar.

Wara li jithallat ma' ilma sterili, huwa soluzzjoni ċara u bla kulur. Is-soluzzjoni trid tiġi dilwita aktar qabel l-infużjoni.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, L-Olanda

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Malta

Tlf: +45 45 16 70 00

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' .

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu> . Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini u fuq is-sit elettroniku: www.xenpozyme.info.sanofi, jew billi tiskannja l-kodiċi QR hawn taht (inkluż ukoll fuq il-kartuna ta' barra) permezz ta' *smartphone*.

<post fejn jitqiegħed il-kodiċi QR >

<----->
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Preparazzjoni tas-soluzzjoni biex tinghata d-doża

It-trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jiġi rikostitwit b' ilma sterili għall-injezzjoni, jiġi ddilwit b' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni imbagħad jinghata permezz ta' infużjoni ġol-vini.

Il-passi tar-rikostituzzjoni u tad-dilwizzjoni għandhom isiru f' kundizzjonijiet aseptiċi. M' għandux jintuża apparat li jiffiltra fi kwalunkwe punt matul il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni. Evita li ttella' r-ragħwa matul il-passi tar-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

- 1) Iddetermina n-numru ta' kunjetti li għandhom jiġu rikostitwiti abbażi tal-piż tal-pazjent individwali u d-doża ordnata.
Piż tal-pazjent (kg) × doża (mg/kg) = doża tal-pazjent (f' mg). Doża tal-pazjent (f' mg) diviża b' 20 mg/kunjett = numru ta' kunjetti li għandek tirrikostitwixxi. Jekk in-numru ta' kunjetti jinkludu parti minn kunjett, kompli hallat san-numru ta' kunjett sħiħ li jmiss.
- 2) Ohroġ in-numru ta' kunjetti meħtieġa għall-infużjoni mill-frigġ u warrabhom għal madwar 20 sa 30 minuta biex thallihom jilħqu t-temperatura ambjentali.
- 3) Irrikostitwixxi kull kunjett billi tinjetta 5.1 mL ta' ilma sterili għall-injezzjoni ġol-kunjett billi żżidu bil-mod qatra qatra mal-ġenb tan-naħa ta' ġewwa tal-kunjett.
- 4) Mejjel u gerbeb kull kunjett bil-mod bejn il-paliet ta' jdejek. Kull kunjett se jagħti 4 mg/mL ta' soluzzjoni ċara u bla kulur.
- 5) Ifli s-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjetti għal frak u telf ta' kulur. Is-soluzzjoni ta' Xenpozyme għandha tkun ċara u bla kulur. Kwalunkwe kunjett li jkun fih frak opak jew telf ta' kulur m' għandux jintuża.
- 6) Iġbed il-volum tas-soluzzjoni rikostitwita li jaqbel mad-doża ordnata, min-numru ta' kunjetti li suppost u ddilwixxi bis-soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni, f' siringa jew borża tal-infużjoni skont il-volum tal-infużjoni (ara Tabella 12 għall-volum totali tal-infużjoni rrakkomandat abbażi tal-età u/jew il-piż tal-pazjent).

Tabella 13: Volumi rrakkomandati tal-infużjoni

	Piż tal-ġisem ≥3 kg sa <10 kg	Piż tal-ġisem ≥10 kg sa <20 kg	Piż tal-ġisem ≥20 kg (pazjenti pedjatriċi <18-il sena)	Pazjenti adulti (≥18-il sena)
Doża (mg/kg)	Volum totali tal- infużjoni (mL)	Volum totali tal- infużjoni (mL)	Volum totali tal- infużjoni (mL)	Volum totali tal- infużjoni (mL)
0.03	Volum varjabbli se jvarja abbażi tal-piż tal-ġisem	Volum varjabbli se jvarja abbażi tal-piż tal-ġisem	5	NA
0.1	Volum varjabbli se jvarja abbażi tal-piż tal-ġisem	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

- Għall-volumi finali varjabbli tal-infużjoni abbażi tal-piż tal-ġisem f' pazjenti pedjatriċi (ara Tabella 1):
 - Ipprepara soluzzjoni għall-infużjoni ta' 0.1 mg/mL billi żżid 0.25 mL (1 mg) tas-soluzzjoni rikostitwita ppreparata f' pass 3) u 9.75 mL ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni f' siringa vojta ta' 10 mL.
 - Ikkalkula l-volum (mL) meħtieġ biex tikseb id-doża tal-pazjent (mg).
Eżempju: 0.3 mg ÷ 0.1 mg/mL = 3 mL
- Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni għal 5 mL ≤ volum totali ≤ 20 mL billi tuża siringa:

- Injetta l-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita bil-mod mal-ġenb tan-naħa ta' ġewwa tas-siringa vojta.
 - Żid bil-mod il-mod kwantità biżżejjed ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride solution għall-injezzjoni biex tikseb il-volum totali tal-infużjoni meħtieġ (evita li ttella' r-ragħwa fis-siringa).
- Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni għal volum totali ≥ 50 mL bl-użu ta' borża tal-infużjoni:
 - Borża vojta tal-infużjoni:
 - Bil-mod il-mod injetta l-volum meħtieġ tal-infużjoni tas-soluzzjoni rikostitwita minn pass 3) fil-borża tal-infużjoni sterili tad-daqs xieraq.
 - Bil-mod żid kwantità biżżejjed ta' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni biex tikseb il-volum totali tal-infużjoni meħtieġ (evita li ttella' r-ragħwa fil-borża).
 - Borża tal-infużjoni mimlija għal-lest:
 - Mill-borża tal-infużjoni mimlija għal-lest b'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni iġbed il-volum ta' normal saline biex tikseb volum finali kif speċifikat f' Tabella 12.
 - Żid bil-mod il-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita minn pass 3) għol-borża tal-infużjoni (evita li ttella' r-ragħwa fil-borża).
- 7) Bil-mod aqleb is-siringa jew il-borża tal-infużjoni ta' taħt fuq biex thallat il-kontenut. Thawdux. Minhabba li din hija soluzzjoni ta' proteina, wara d-dilwizzjoni xi kultant jigr li l-fibri tal-proteina jingħaqdu ċappa (deskritta bħala fibri translucidi rqaq).
 - 8) Waqt l-għoti s-soluzzjoni ddilwita għandha tiġi ffiltrata minn filtru li l-proteini ma jintrabdux miegħu, b'dijametru ta' $0.2 \mu\text{m}$, għol-pajp l-irqiq.
 - 9) Wara li l-infużjoni titlesta, il-pajp irqiq tal-infużjoni għandu jitlaħlaħ b'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni billi tintuża l-istess rata bħal dik użata għall-aħħar parti tal-infużjoni.

