

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Xenpozyme 20 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 20 mg olipudaze alfa*.

Po rekonstituciji vsebuje ena viala 4 mg olipudaze alfa na mililiter. Vsako vialo je treba pred uporabo dodatno razredčiti (glejte poglavje 6.6).

*Olipudaza alfa je rekombinantna človeška kislja sfingomielinaza, pridobljena v celični liniji jajčnika kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 3,02 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)
Bel ali skoraj bel liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xenpozyme je indicirano kot encimska nadomestna terapija, za zdravljenje manifestacij pomanjkanja kisla sfingomielinaze (ASMD – Acid Sphingomyelinase Deficiency) izven osrednjega živčnega sistema pri pediatričnih in odraslih bolnikih s tipom A/B ali tipom B.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Xenpozyme mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z obravnavanjem ASMD ali drugih dednih presnovnih motenj. Infuzijo zdravila Xenpozyme mora dati zdravstveni delavec, ki ima dostop do ustrezne medicinske podpore, potrebne za obvladanje možnih hudih reakcij, na primer resnih sistemskih preobčutljivostnih reakcij.

Odmerjanje

Zaradi hitre presnove nakopičenega sfingomielina (SM) z olipudazo alfa nastanejo pro-vnetni razgradni produkti, ki lahko povzročijo z infundiranjem povezane reakcije in/ali prehodno zvišanje jetrnih encimov. Z uporabo sheme povečevanja odmerka je mogoče večino teh neželenih učinkov omejiti na najmanjšo mero (glejte poglavje 5.3).

Pri bolnikih, ki imajo indeks telesne mase (ITM) ≤ 30 , temelji odmerek zdravila Xenpozyme na dejanski telesni masi, pri bolnikih z ITM > 30 pa na optimalni telesni masi (glejte poglavje o bolnikih z ITM > 30).

Odrasli

Obdobje povečevanja odmerka

Priporočeni začetni odmerek zdravila Xenpozyme za odrasle je 0,1 mg/kg* (za dodatna navodila glejte tudi podpoglavje o izpuščenih odmerkih), nato pa je treba odmerek povečevati v skladu s shemo povečevanja odmerka, prikazano v preglednici 1:

Preglednica 1: Shema povečevanja odmerka pri odraslih

Odrasli bolniki (stari \geq 18 let)	
Prvi odmerek (1. dan/0. teden)	0,1 mg/kg*
Drugi odmerek (2. teden)	0,3 mg/kg*
Tretji odmerek (4. teden)	0,3 mg/kg*
Četrty odmerek (6. teden)	0,6 mg/kg*
Peti odmerek (8. teden)	0,6 mg/kg*
Šesti odmerek (10. teden)	1 mg/kg*
Sedmi odmerek (12. teden)	2 mg/kg*
Osmi odmerek (14. teden)	3 mg/kg* (priporočeni vzdrževalni odmerek)

*Pri bolnikih z ITM \leq 30 je treba uporabiti dejansko telesno maso. Pri bolnikih z ITM $>$ 30 je treba uporabiti optimalno telesno maso, kot je opisano spodaj.

Obdobje vzdrževanja

Priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Xenpozyme je 3 mg/kg* na 2 tedna.

*Pri bolnikih z ITM \leq 30 je treba uporabiti dejansko telesno maso. Pri bolnikih z ITM $>$ 30 je treba uporabiti optimalno telesno maso, kot je opisano spodaj.

Pediatrična populacija

Obdobje povečevanja odmerka

Priporočeni začetni odmerek zdravila Xenpozyme za pediatrične bolnike je 0,03 mg/kg* , nato pa je treba odmerek povečevati v skladu s shemo povečevanja odmerka, prikazano v preglednici 2:

Preglednica 2: Shema povečevanja odmerka pri pediatričnih bolnikih

Pediatrični bolniki (stari 0 do $<$ 18 let)	
Prvi odmerek (1. dan/0. teden)	0,03 mg/kg*
Drugi odmerek (2. teden)	0,1 mg/kg*
Tretji odmerek (4. teden)	0,3 mg/kg*
Četrty odmerek (6. teden)	0,3 mg/kg*
Peti odmerek (8. teden)	0,6 mg/kg*
Šesti odmerek (10. teden)	0,6 mg/kg*
Sedmi odmerek (12. teden)	1 mg/kg*
Osmi odmerek (14. teden)	2 mg/kg*
Deveti odmerek (16. teden)	3 mg/kg* (priporočeni vzdrževalni odmerek)

*Pri bolnikih z ITM \leq 30 je treba uporabiti dejansko telesno maso. Pri bolnikih z ITM $>$ 30 je treba uporabiti optimalno telesno maso, kot je opisano spodaj.

Obdobje vzdrževanja

Priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Xenpozyme je 3 mg/kg* na 2 tedna.

*Pri bolnikih z ITM \leq 30 je treba uporabiti dejansko telesno maso. Pri bolnikih z ITM $>$ 30 je treba uporabiti optimalno telesno maso, kot je opisano spodaj.

Bolniki z ITM > 30

Pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih z indeksom telesne mase (ITM) > 30 je treba telesno maso za izračun odmerka zdravila Xenpozyme oceniti po naslednji metodi (tako za obdobje povečevanja kot za obdobje vzdrževanja odmerka):

telesna masa (kg) za izračun odmerka = $30 \times (\text{dejanska telesna višina v m})^2$

Primer:

bolnik z

ITM 38

telesno maso 110 kg

telesno višino 1,70 m.

Potrebni odmerek izračunajte na podlagi telesne mase $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Izpuščeni odmerki

Odmerek velja za izpuščenega, če ni uporabljen v 3 dneh od načrtovanega datuma. V primeru izpuščenega odmerka zdravila Xenpozyme je treba čim prej uporabiti naslednji odmerek, kot je opisano spodaj. Nato dajanje zdravila načrtujte na 2 tedna od datuma zadnjega dajanja.

Med obdobjem povečevanja odmerka:

- Če je izpuščena 1 infuzija: pred nadaljnjim povečevanjem odmerka po shemi za odrasle (preglednica 1) ali za pediatrične bolnike (preglednica 2) je treba uporabiti zadnji odmerek, ki ga je bolnik prenašal.
- Če sta izpuščeni 2 zaporedni infuziji: pred nadaljnjim povečevanjem odmerka po shemi preglednice 1 ali preglednice 2 je treba uporabiti 1 raven odmerka nižjo od tistega zadnjega odmerka, ki ga je bolnik prenašal (minimalen odmerek je 0,3 mg/kg).
- Če so izpuščene 3 zaporedne infuzije ali več: odmerek je treba začeti znova povečevati pri 0,3 mg/kg v skladu s preglednico 1 ali preglednico 2.

Ob naslednji predvideni infuziji po izpuščenem odmerku je treba v primeru, da je uporabljeni odmerek 0,3 ali 0,6 mg/kg, ta odmerek uporabiti dvakrat, kot je navedeno preglednici 1 ali preglednici 2.

Med obdobjem vzdrževanja:

- Če je izpuščena 1 vzdrževalna infuzija: uporabite vzdrževalni odmerek in ustrezno prilagodite časovni raspored zdravljenja.
- Če sta izpuščeni 2 zaporedni vzdrževalni infuziji: uporabite 1 raven odmerka nižjo od vzdrževalnega (tj. 2 mg/kg). Nato do nadaljnjih infuzij uporabljajte vzdrževalni odmerek (3 mg/kg) na 2 tedna.
- Če so izpuščene 3 zaporedne vzdrževalne infuzije ali več: odmerek začnite znova povečevati pri 0,3 mg/kg v skladu s preglednico 1 ali preglednico 2.

Nadzorovanje vrednosti transaminaz

Pred uvedbo zdravljenja je treba izmeriti transaminaze (alanin-aminotransferaze [ALT] in aspartat-aminotransferaze [AST]) in jih kontrolirati v vseh obdobjih povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.4). Če so transaminaze pred infundiranjem zvišane nad izhodiščno vrednost in na > 2-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM), je treba odmerek zdravila Xenpozyme prilagoditi (ponoviti predhodni odmerek ali ga zmanjšati) ali zdravljenje začasno zadržati skladno s stopnjo zvišanja vrednosti transaminaz. Če bolnik potrebuje prilagoditev odmerka ali prekinitve zdravljenja, je treba zdravljenje znova začeti po shemi povečevanja odmerka, opisani v preglednici 1 za odrasle oz. v preglednici 2 za pediatrične bolnike in upoštevati priporočila za primer izpuščenih odmerkov (glejte poglavje o izpuščenih odmerkih).

Posebne populacije

Starejši

Bolnikom, starejšim od 65 let, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Xenpozyme je namenjeno le za intravensko uporabo. Infuzije je treba dajati postopoma, po možnosti z infuzijsko črpalko.

Za navodila o rekonstituciji in razredčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Po pripravi in razredčenju je treba raztopino dati kot intravensko infuzijo. Hitrost infundiranja se lahko med infundiranjem postopoma povečuje le v primeru, da ni z infundiranjem povezanih reakcij (za primer z infundiranjem povezanih reakcij glejte poglavje 4.4.). Hitrost in trajanje infundiranja (+/- 5 min) sta za vsak korak infundiranja prikazana v preglednicah 3 in 4:

Preglednica 2: Hitrosti infundiranja in trajanje infundiranja pri odraslih bolnikih

Odmerek (mg/kg)	Hitrost infundiranja Trajanje infundiranja				Približno trajanje infuzije
	1. korak	2. korak	3. korak	4. korak	
0,1	20 ml/uro 20 min	60 ml/uro 15 min	NP	NP	35 min
0,3 do 3	3,33 ml/uro 20 min	10 ml/uro 20 min	20 ml/uro 20 min	33,33 ml/uro 160 min	220 min

hr: ure;min: minute; NP: ne pride v poštev

Preglednica 3: Hitrosti infundiranja in trajanje infundiranja pri pediatričnih bolnikih

Odmerek (mg/kg)	Hitrost infundiranja Trajanje infundiranja				Približno trajanje infuzije
	1. korak	2. korak	3. korak	4. korak	
0,03	0,1 mg/kg/uro med celotnim trajanjem infundiranja	NP	NP	NP	18 min
0,1	0,1 mg/kg/uro 20 min	potem 0,3 mg/kg/uro	NP	NP	35 min
0,3	0,1 mg/kg/uro 20 min	0,3 mg/kg/uro 20 min	potem 0,6 mg/kg/uro	NP	60 min
0,6					80 min
1	0,1 mg/kg/uro 20 min	0,3 mg/kg/uro 20 min	0,6 mg/kg/uro 20 min	potem 1 mg/kg/uro	100 min
2					160 min
3					220 min

hr: ure; min: minute; NP: Ne pride v poštev

Med infundiranjem je treba nadzorovati znake in simptome z infundiranjem povezanih reakcij (IPR) npr. glavobol, urtikarija, zvišana telesna temperatura, navzea in bruhanje ter druge znake ali simptome preobčutljivosti. Odvisno od resnosti simptomov je treba upočasniti, prekiniti ali prenehati z infundiranjem in uvesti ustrezno zdravljenje, kot je potrebno.

V primeru hude preobčutljivostne in/ali anafilaktične reakcije je treba zdravljenje z zdravilom Xenpozyme takoj prenehati (glejte poglavje 4.4).

Po koncu infundiranja (ko je brizga ali infuzijska vrečka prazna) je treba infuzijsko linijo sprati z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije z isto hitrostjo, kot je bila hitrost na koncu infundiranja.

Infundiranje v domačem okolju med obdobjem vzdrževalnega zdravljenja

Infundiranje zdravila v domačem okolju pod nadzorstvom zdravstvenega delavca pride v poštev za bolnike, ki prejemajo vzdrževalni odmerek in infuzije dobro prenašajo. Odločitev za prehod na infundiranje v domačem okolju je treba sprejeti po ovrednotenju in na priporočilo zdravnika, ki je predpisal zdravilo.

Tam, kjer se zdravilo Xenpozyme infundira, mora biti na voljo ustrezna medicinska podpora, vključno z osebjem, usposobljenim za nujno ukrepanje. Če se pojavijo anafilaktične ali druge akutne reakcije, je treba infundiranje zdravila Xenpozyme takoj prenehati, uvesti ustrezno zdravljenje in poiskati zdravniško pomoč. Če se pojavijo hude preobčutljivostne reakcije, je dovoljeno nadaljnja infundiranja opraviti le v okolju, kjer je na voljo vse potrebno za reanimacijo. Odmerek in hitrost infundiranja morata v domačem okolju ostati stalna in se ju ne sme spreminjati brez nadzorstva zdravnika, ki je zdravilo predpisal. V primeru izpuščenih odmerkov ali zapoznele infuzije se je treba posvetovati z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal.

4.3 Kontraindikacije

Smrtno nevarna preobčutljivost (anafilaktične reakcije) na olipudazo alfa ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Odsotnost prehoda skozi krvno možgansko pregrado

Za zdravilo Xenpozyme ni pričakovati, da prehaja krvno-možgansko pregrado ali da modulira manifestacije bolezni v osrednjem živčevju.

Z infundiranjem povezane reakcije (IPR)

IPR so se v kliničnih študijah pojavile pri približno 58 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xenpozyme. Te IPR so obsegale preobčutljivostne reakcije in reakcije akutne faze (glejte poglavje 4.8). Najpogostejše IPR so bile glavobol, urtikarija, pireksija, navzea in bruhanje (glejte poglavje 4.8). IPR so se praviloma pojavile med infundiranjem in do 24 ur po dokončanem infundiranju.

Preobčutljivost/anafilaksija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xenpozyme, so poročali o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah so se preobčutljivostne reakcije pojavile pri 7 (17,5 %) odraslih in 9 (45 %) pediatričnih bolnikih, vključno z anafilaksijo pri enem pediatričnem bolniku.

Ukrepanje

Med infundiranjem in primerno dolgo po infundiranju je treba bolnike na podlagi klinične presoje natančno opazovati. Bolnike je treba seznaniti z možnimi simptomi preobčutljivosti/anafilaksije in jim naročiti, naj v primeru simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč. Ukrepanje v primeru IPR mora temeljiti na resnosti znakov in simptomov ter lahko vključuje začasno prekinitve infundiranja zdravila Xenpozyme, zmanjšanje hitrosti infundiranja in/ali ustrezno zdravljenje.

Če se pojavi huda preobčutljivost ali anafilaksija, je treba zdravilo Xenpozyme nemudoma prenehati uporabljati in uvesti ustrezno zdravljenje. Pri bolniku, ki je imel v klinični študiji anafilaksijo, so uporabili prilagojeno shemo desenzibilizacije, kar je omogočilo dolgoročno nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Xenpozyme ob priporočenem vzdrževalnem odmerku. Zdravnik predpisovalec mora oceniti tveganja in koristi ponovne uporabe zdravila Xenpozyme po anafilaksiji ali hudi preobčutljivostni reakciji. Če zdravnik, ki je predpisal zdravilo, po anafilaksiji razmišlja o ponovni uporabi zdravila Xenpozyme, se mora glede uporabe posvetovati z lokalnim predstavnikom družbe Sanofi. Pri takih bolnikih je v primeru ponovne uporabe zdravila Xenpozyme potrebna skrajna previdnost, na voljo pa mora biti vse potrebno za reanimacijo.

Če se pojavijo blage ali zmerne IPR, je mogoče hitrost infundiranja upočasniti ali infundiranje začasno ustaviti, podaljšati vsak korak posameznega infundiranja in/ali zmanjšati odmerek zdravila Xenpozyme. Če bolnik potrebuje zmanjšanje odmerka, je treba pri ponovnem povečevanju odmerka upoštevati shemo povečevanja, navedeno v preglednici 1 za odrasle in v preglednici 2 za pediatrične bolnike (glejte poglavje 4.2).

Bolnike se lahko za preprečitev ali omilitev alergijskih reakcij predhodno zdravi z antihistaminiki, antipiretiki in/ali glukokortikoidi.

Imunogenost

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih so v kliničnih preskušanjih poročali o protitelesih proti zdravilu (ADA – *antidrug antibodies*), nastalih med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). IPR in preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo neodvisno od nastanka ADA. Večina IPR in preobčutljivostnih reakcij je bila blagih ali zmernih in jih je bilo mogoče obvladati s standardnimi kliničnimi praksami.

Pri bolnikih, ki se jim pojavi huda preobčutljivostna reakcija na olipudazo alfa, pride v poštev testiranje za ADA IgE.

V kliničnih študijah sicer niso poročali o izgubi učinkovitosti, toda v primeru izgube odziva na zdravljenje pride v poštev testiranje za ADA IgG.

Prehodno zvišanje transaminaz

Med obdobjem povečevanja odmerka zdravila Xenpozyme so v kliničnih študijah poročali o prehodnem zvišanju transaminaz (ALT ali AST) v 24 do 48 urah po infundiranju (glejte poglavje 4.8). V času naslednjega načrtovanega infundiranja so se ta zvišanja transaminaz na splošno vrnila na vrednosti, opažene pred infundiranjem zdravila Xenpozyme.

Raven transaminaz (ALT in AST) je treba določiti v 1 mesecu pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Xenpozyme (glejte poglavje 4.2). Med povečevanjem odmerka ali ob nadaljevanju zdravljenja po izpuščenih odmerkih je treba vrednosti transaminaz določiti v 72 urah pred naslednjim načrtovanim infundiranjem zdravila Xenpozyme. Če je raven transaminaz izhodiščno ali pred infundiranjem med obdobjem povečevanja odmerka > 2-krat ZNM, je treba transaminaze ponovno kontrolirati v 72 urah po koncu infundiranja. Če so transaminaze pred infundiranjem zvišane nad izhodiščno vrednost in > 2-krat ZNM, je treba odmerek zdravila Xenpozyme prilagoditi (ponoviti predhodni odmerek ali ga zmanjšati) ali zdravljenje začasno zadržati glede na klinično presojo, skladno s stopnjo zvišanosti ravni transaminaz (glejte poglavje 4.2).

Ko je dosežen priporočen vzdrževalni odmerek, je mogoče meritve transaminaz izvajati kot del rutinskega kliničnega vodenja ASMD.

Vsebnost natrija

Zdravilo vsebuje 3,02 mg natrija na vialo; to ustreza 0,15 % največjega dnevnega vnosa natrija (2 g) za odrasle ali mladostnike in $\leq 0,38\%$ največjega dnevnega vnosa za otroke mlajše od 16 let po priporočilu Svetovne zdravstvene organizacije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli. Ker je olipudaza alfa rekombinantna človeška beljakovina, ni pričakovati medsebojnih delovanj zdravil preko citokroma P450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi olipudaze alfa pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Xenpozyme ni priporočljivo pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če možne koristi za mater odtehtajo možna tveganja, tudi tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se olipudaza alfa pri človeku izloča v materino mleko. Podatkov o izločanju olipudaze alfa v mleku pri živalih ni dovolj. Tveganja za dojenčka/malčka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prenehanje zdravljenja z zdravilom Xenpozyme, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Za ugotovitev možnih vplivov olipudaze alfa na plodnost moških in žensk ni podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

V kliničnih študijah so poročali o hipotenziji; zdravilo Xenpozyme torej lahko ima majhen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

O resnih neželenih učinkih so poročali pri 1 (2,5 %) odraslem bolniku, pri katerem so se pojavile ekstrasistole ob anamnezi kardiomiopatije in pri pediatričnih bolnikih, pri katerih so se pojavile anafilaktična reakcija, urtikarija, izpuščaj, preobčutljivost in zvišanje alanin-aminotransferaze; vsak pri 1 (5%) pediatričnem bolniku. Pojavnost resnih s preobčutljivostjo povezanih IPR je bila pri pediatričnih bolnikih večja kot pri odraslih.

Najpogosteje poročani neželeni učinki zdravila so bili glavobol (31,7%), pireksija (25%), urtikarija (21,7%), navzea (20%), bruhanje (16,7%), abdominalne bolečine (15,%), mialgija (11,7%), pruritus (10%) in zvišanje C-reaktivnega proteina (10%).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Združena analiza varnosti 4 kliničnih študij (študije prenašanja pri odraslih bolnikih, ASCEND, ASCEND-Peds in podaljšane študije pri odraslih in pediatričnih bolnikih) je skupaj zajela 60 bolnikov (40 odraslih in 20 pediatričnih bolnikov), ki so prejeli zdravilo Xenpozyme v odmerkih do 3 mg/kg na 2 tedna.

Neželeni učinki, v združeni analizi varnosti kliničnih študij so navedeni v preglednici 5 po organskih sistemih in predstavljeni po kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 4: Neželeni učinki, ki so se v združeni analizi kliničnih študij pojavili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xenpozyme

Organski sistem	Pogostnost	
	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni imunskega sistema		Anafilaksija in preobčutljivost
Bolezni živčevja	Glavobol	
Očesne bolezni		Hiperemija oči, nelagodje v očeh, srbenje oči
Srčne bolezni		Palpitacije, tahikardija
Žilne bolezni		Hipotenzija, vročinski oblivi, zardevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Edem žrela, oteklost žrela, tiščanje v žrelu, piskajoče dihanje, draženje žrela, dispneja, draženje grla
Bolezni prebavil	Navzea, bolečine v trebuhu, bruhanje	Driska, bolečine v zgornjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu, gastrointestinalna bolečina
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		Bolečina v jetrih
Bolezni kože in podkožja	Urtikarija, srbenje	Angioedem, fiksni izpuščaji, izpuščaji, papulozni izpuščaji, makularni izpuščaji, makulopapulozni izpuščaji, eritematozni izpuščaji, pruritični izpuščaji, morbiliformni izpuščaji, papula, makula, eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija	Bolečine v kosteh, artralgija, bolečine v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pireksija	Bolečina, mrzlica, bolečina na mestu katetra, reakcija na mestu katetra, srbenje na mestu katetra, oteklost na mestu katetra, utrujenost, astenija
Preiskave	Zvišanje C-reaktivnega proteina	Zvišanje alanin-aminotransferaze, zvišanje aspartat-aminotransferaze, zvišanje feritina v serumu, nenormalni C-reaktivni protein, zvišana telesna temperatura

Opis izbranih neželenih učinkov

Z infundiranjem povezane reakcije (IPR), vključno s preobčutljivostnimi/anafilaktičnimi reakcijami

O IPR so poročali pri 55 % odraslih in 65 % pediatričnih bolnikov. Simptomi IPR, o katerih so poročali najpogosteje pri odraslih bolnikih so bili glavobol (22,5 %), navzea (15 %), urtikarija (12,5 %), artralgijska (10 %), mialgijska (10 %), pireksija (10 %), srbenje (7,5 %), bruhanje (7,5 %) in bolečine v trebuhu (7,5 %). Simptomi IPR, o katerih so najpogosteje poročali pri pediatričnih bolnikih so bili pireksija (40 %), urtikarija (35 %), bruhanje (30 %), glavobol (20 %), navzea (20 %) in izpuščaji (15 %). IPR so se praviloma pojavile med infundiranjem in do 24 ur po koncu infundiranja.

S preobčutljivostjo povezane IPR, vključno z anafilaksijo so se v kliničnih študijah pojavile pri 26,7 % bolnikov, 17,5 % odraslih in 45 % pediatričnih bolnikov. Najpogosteje opisani s preobčutljivostjo povezani simptomi IPR so bili urtikarija (20 %), srbenje (6,7 %), eritem (6,7 %) in izpuščaji (5 %).

Pri enem pediatričnem bolniku v kliničnih študijah se je pojavila huda anafilaktična reakcija. Poleg tega sta se, neodvisno od programa klinične študije, pri 16-mesečnem bolniku z ASMD tipa A, zdravljenem z zdravilom Xenpozyme, pojavili 2 anafilaktični reakciji. Pri obeh bolnikih so odkrili protitelesa IgE proti olipudazi alfa.

Pri 2 odraslih in 3 pediatričnih bolnikih so simptome IPR spremljale spremembe laboratorijskih vrednosti (npr. C-reaktivnega proteina, feritina), ki kažejo na reakcijo akutne faze.

Zvišanja transaminaz

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xenpozyme, so se v kliničnih študijah med obdobjem povečevanja odmerka od 24 do 48 ur po infundiranju pojavila prehodna zvišanja transaminaz (ALT ali AST). Ta zvišanja so se do naslednjega načrtovanega infundiranja na splošno vrnila na raven transaminaz pred infundiranjem.

V celoti se je po 52 tednih zdravljenja z zdravilom Xenpozyme ALT znižala za povprečno 45,9 % in AST za povprečno 40,2 % v primerjavi z izhodiščem. Pri odraslih bolnikih je bila pri vseh 16 bolnikih z zvišano izhodiščno vrednostjo ALT vrednost ALT v normalnem območju, in 10 od 12 bolnikov z zvišano izhodiščno vrednostjo AST je imelo vrednost AST v normalnem območju.

Imunogenost

V celoti so se protitelesa proti zdravilu (ADA) pojavila pri 16 od 40 (40 %) odraslih in pri 13 od 20 (65 %) pediatričnih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xenpozyme. Mediani čas od prve infuzije zdravila Xenpozyme do serokonverzije je bil pri odraslih približno 33 tednov in pri pediatričnih bolnikih približno 10 tednov. Večina ADA-pozitivnih bolnikov (11 od 16 odraslih in 8 od 13 pediatričnih) je imela nizek odziv ADA (≤ 400) ali so znova postali ADA-negativni. Štirje od 16 odraslih ADA-pozitivnih bolnikov in 5 do 13 pediatričnih ADA-pozitivnih bolnikov je imelo nevtralizacijska protitelesa (NAb), ki so zavirala aktivnost olipudaze alfa. Šestim bolnikom so se NAb pojavila na eni sami časovni točki, 3 bolniki pa so imeli intermitenten odziv. En pediatrični bolnik je imel z zdravljenjem okrepljen odziv ADA. En pediatrični bolnik je imel anafilaktično reakcijo in so se mu razvila ADA IgE ter ADA IgG z največjim titrom 1600.

Ne v odrasli ne v pediatrični populaciji niso opažali, da bi ADA vplivala na farmakokinetiko in učinkovitost zdravila Xenpozyme. Delež bolnikov, ki so imeli med zdravljenjem nastale IPR (vključno s preobčutljivostnimi reakcijami), je bil večji med bolniki, ki so se jim med zdravljenjem pojavila ADA, kot med tistimi, ki se jim takšna protitelesa niso pojavila (75,9 % v primerjavi z 41,9 %).

Pediatrična populacija

Razen pojavnosti s preobčutljivostjo povezanih IPR, ki je bila pri pediatričnih bolnikih večja kot pri odraslih, so bile varnostne značilnosti zdravila Xenpozyme pri pediatričnih in odraslih bolnikih podobne.

Dolgotrajna uporaba

Na splošno se je vzorec neželenih učinkov pri odraslih in pediatričnih bolnikih dolgoročno skladal z vzorcem, opaženim v prvih letih zdravljenja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje zdravila Xenpozime ni znanega specifičnega antidota. Za obvladovanje neželenih učinkov povezanih z zdravilom Xenpozime, glejte poglavji 4.4 in 4.8.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za bolezni prebavil in presnove, Encimi. Oznaka ATC: A16AB25.

Mehanizem delovanja

Olipudaza alfa je rekombinantna človeška kislja sfingomielinaza, ki zmanjša kopičenje sfingomielina (SM) v organih bolnikov z ASMD (Acid Sphingomyelinase Deficiency).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Xenpozime so ocenili v 3 kliničnih študijah (ASCEND študija pri odraslih bolnikih, ASCEND-Peds študija pri pediatričnih bolnikih in podaljšana študija pri odraslih in pediatričnih bolnikih), v katere je bilo skupno vključenih 61 bolnikov z ASMD.

Klinična študija pri odraslih bolnikih

Študija ASCEND je multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija II./III. faze s ponavljajočimi se odmerki pri odraslih bolnikih z ASMD tipa A/B in B. Skupno 36 bolnikov je bilo v razmerju 1:1 randomiziranih na zdravilo Xenpozime ali placebo. Zdravljenje v obeh skupinah je potekalo z intravenskim infundiranjem enkrat na 2 tedna. Bolnikom, ki so prejeli zdravilo Xenpozime, so odmerek titrirali od 0,1 mg/kg do ciljnega odmerka 3 mg/kg. Študija je bila razdeljena v 2 zaporedni obdobji: randomizirano, s placebom nadzorovano, dvojno slepo obdobje primarne analize (OPA), ki je trajalo do 52. tedna, in nadaljnje obdobje podaljšanega zdravljenja (OPZ) ki je trajalo do 4 leta.

Bolniki, v OPA randomizirani v skupino s placebom, so v OPZ prešli na zdravljenje z učinkovino, tako da so dosegli ciljni odmerek 3 mg/kg, bolniki, ki so bili od začetka v skupini z zdravilom Xenpozime, pa so nadaljevali zdravljenje.

V študijo vključeni bolniki so imeli difuzijsko kapaciteto pljuč za ogljikov monoksid (DLco) ≤ 70 % predvidene normalne vrednosti, z magnetno resonanco (MR) izmerjen volumen vranice ≥ 6 -kraten mnogokratnik normalne vrednosti (MN) ter s splenomegalijo povezano oceno (SRS – *Splenomegaly Related Score*) ≥ 5 . Na splošno so bile demografske značilnosti in značilnosti bolezni ob začetku zdravljenja v obeh skupinah podobne. Mediana starost bolnikov je bila 30 let (razpon: 18-66 let). Povprečna starost (standardni odklon, SO) ob diagnozi ASMD je bila 18 (18,4) let. Izhodiščno so nevrološke manifestacije opazili pri 9 od 36 odraslih bolnikov (25 %) s klinično diagnozo skladno z ASMD tipa A/B. Preostalih 27 bolnikov je imelo klinično diagnozo skladno z ASMD tipa B.

Ta študija je obsegala 2 ločena primarna opazovana dogodka: odstotno spremembo DLco (v % predvidene normalne vrednosti) ter volumna vranice (v MN), izmerjenega z MR, od izhodišča do 52. tedna. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali odstotno spremembo volumna jeter (v MN) in števila trombocitov od izhodišča do 52. tedna. Ocenili so tudi farmakodinamične parametre (koncentracijo ceramida in lizosfingomielina [deaciliran SM]).

Med 52-tedenskim primarnim obdobjem za analizo so v skupini z zdravilom Xenpozyme v primerjavi s skupino s placebom opazali izboljšanje povprečne odstotne spremembe % predvidene DLco ($p = 0,0004$) in volumna vranice ($p < 0,0001$) ter povprečnega volumna jeter ($p < 0,0001$) in števila trombocitov ($p = 0,0185$). V 26. tednu zdravljenja, na prvi oceni opazovanega dogodka po odmerku, je bilo ugotovljeno značilno izboljšanje povprečne odstotne spremembe % predvidene DLco, volumna vranice, volumna jeter in števila trombocitov.

Rezultati v OPA 52. teden so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 5: Povprečni (SO) opazovani dogodki učinkovitosti izhodiščno in povprečna odstotna sprememba (SN) po metodi najmanjših kvadratov (mNK) od izhodišča od 52. tedna

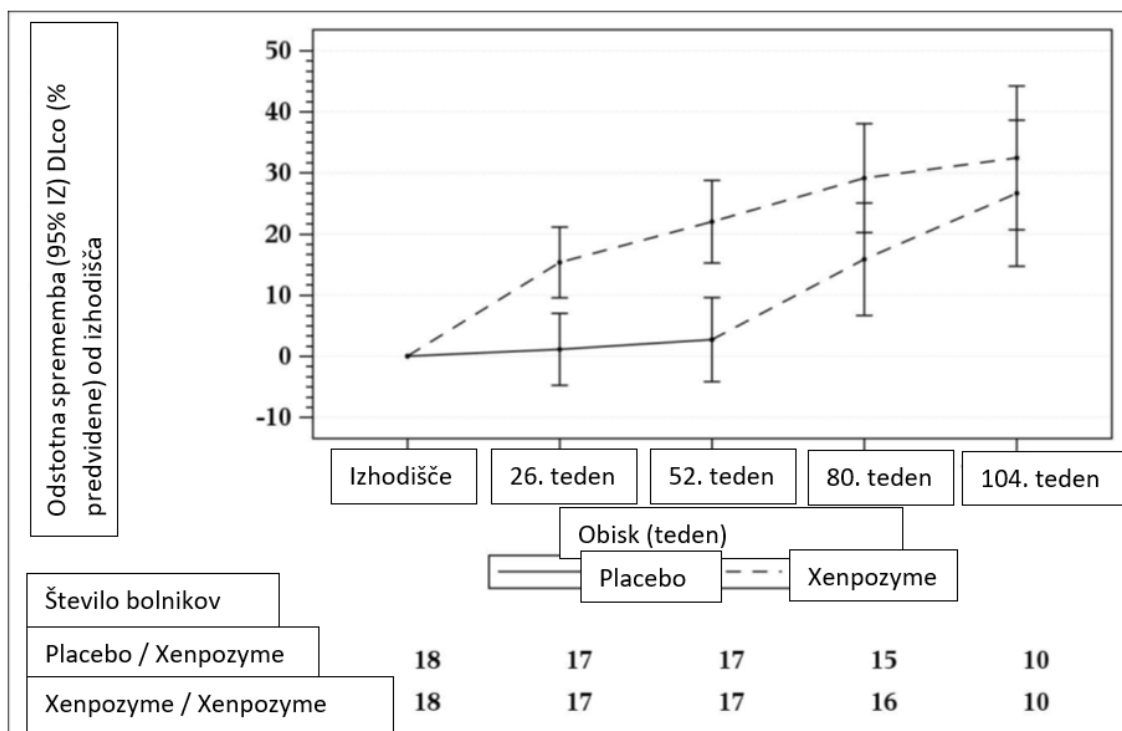
	Placebo (n = 18)	Zdravilo Xenpozyme (n = 18)	Razlika [95 % IZ]	Vrednost p*
Primarni opazovani dogodki				
Povprečni % predvidene DLco izhodiščno	48,5 (10,8)	49,4 (11)	NP	NP
Odstotna sprememba % predvidene DLco od izhodišča do 52. tedna	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Povprečni volumen vranice (MN) izhodiščno	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NP	NP
Odstotna sprememba volumna vranice od izhodišča do 52. tedna	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,1]	< 0,0001
Sekundarni opazovani dogodki				
Povprečni volumen jeter (MN) izhodiščno	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NP	NP
Odstotna sprememba volumna jeter od izhodišča do 52. tedna	-1,5 (2,54)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	< 0,0001
Povprečno število trombocitov ($10^9/l$) izhodiščno	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NP	NP
Odstotna sprememba števila trombocitov od izhodišča do 52. tedna	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

*Statistično značilno po prilagoditvi za večkratna testiranja.

Poleg tega se je lizosfingomielin, katerega koncentracija je v plazmi bolnikov z ASMD občutno zvišana, pomembno znižal; to odraža zmanjšanje vsebnosti sfingomielina v tkivu. Povprečna odstotna sprememba po mNK koncentracije lizosfingomielina v plazmi pred infundiranjem od izhodišča do 52. tedna je bila v skupini z zdravilom Xenpozyme 77,7 % (3,9) in v skupini s placebom 5,0 % (4,2). Histopatološko ocenjena vsebnost sfingomielina v jetrih se je od izhodišča do 52. tedna v skupini z zdravilom Xenpozyme zmanjšala za 92,0 % (SN: 8,1) in v skupini s placebom za +10,3 % (SN: 7,8).

Sedemnajst od 18 bolnikov, ki so predhodno prejeli placebo, in 18 od 18 bolnikov, ki so predhodno prejeli zdravilo Xenpozyme 52 tednov (OPA), je začelo ali nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Xenpozyme do 4 leta. Dolgotrajni učinki zdravila Xenpozyme na opazovani dogodek učinkovitosti po 104 tednih so prikazani na slikah 1 in 2 in v preglednici 7.

Slika 1: Grafični prikaz povprečij po mNK (95 % IZ) odstotne spremembe DLco (% predvidene) od izhodišča do 104. tedna – populacija mZNZ

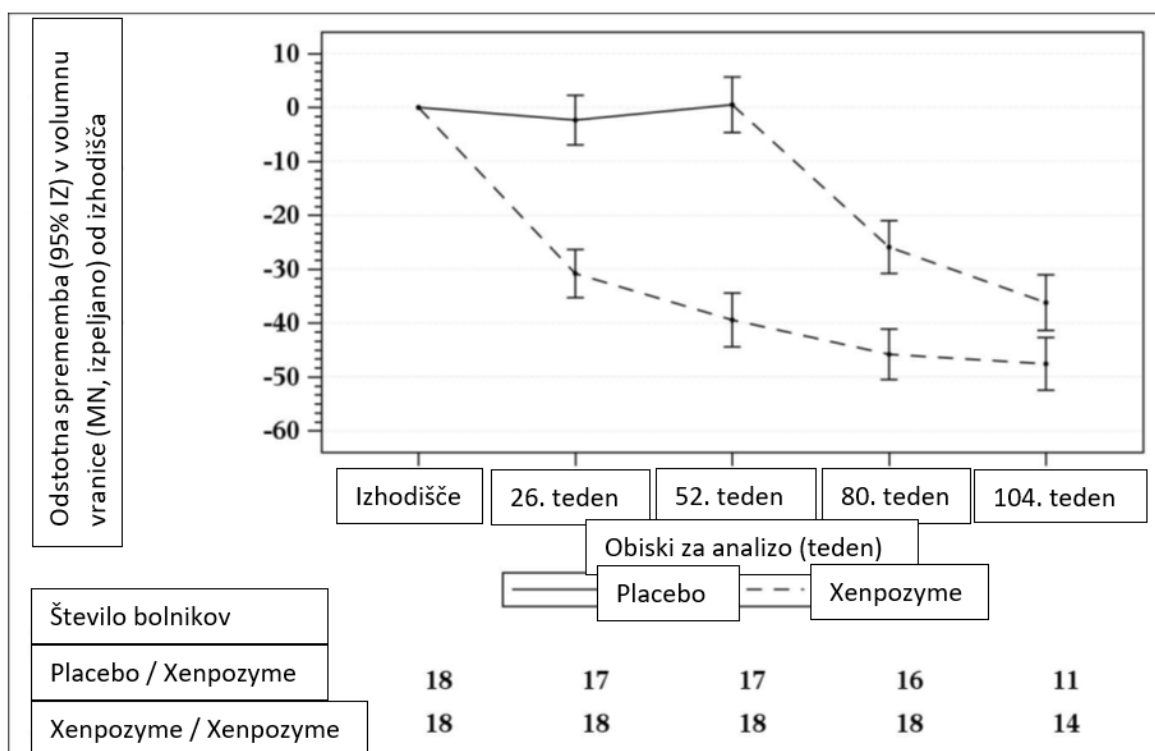


Navpične daljice pomenijo 95 % IZ za povprečja po mNK.

Povprečja po mNK in 95 % IZ temeljijo na metodi mešanega modela za ponavljajoče se meritve; uporabljeni so podatki do 104. tedna.

Bolniki v skupini s placebo/zdravilom Xenpozyme so do 52. tedna prejeli placebo, nato pa so prešli na zdravilo Xenpozyme.

Slika 2: Grafični prikaz povprečij po mNK (95 % IZ) odstotne spremembe volumna vranice (MN) od izhodišča do 104. tedna – populacija mZNZ



Navpične daljice pomenijo 95 % IZ za povprečja po mNK.

Povprečja po mNK in 95 % IZ temeljijo na metodi mešanega modela za ponavljajoče se meritve; uporabljeni so podatki do 104. tedna.

Bolniki v skupini s placebo/zdravilom Xenpozyme so do 52. tedna prejeli placebo, nato pa so prešli na zdravilo Xenpozyme.

Preglednica 7: Odstotna sprememba (SN) po mNK volumna jeter (MN) in števila trombocitov ($10^9/l$) od izhodišča do 104. tedna pri bolnikih, ki so 104 tedne prejeli zdravilo Xenpozyme

	Skupina, ki je prehodno prejela olipudazo alfa	
	52. teden (začetek OPZ)	104. teden
N	17	14
Odstotna sprememba volumna jeter (SO)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Odstotna sprememba števila trombocitov (SO)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: število bolnikov

Podaljšana študija pri odraslih bolnikih

Pet odraslih bolnikov, ki so sodelovali v odprti študiji z naraščajočim odmerkom pri bolnikih z ASMD, je nadaljevalo zdravljenje v odprtem podaljšanju študije in so zdravilo Xenpozyme prejeli do > 7 let.

Pri odraslih so med študijo ugotovili dolgotrajna izboljšanja % predvidene DLco, volumna vranice in jeter ter števila trombocitov v primerjavi z izhodiščem (glejte preglednico 8).

Preglednica 8: Povprečna odstotna sprememba (std. odklon) parametrov učinkovitosti od izhodišča do 78. meseca

	78. mesec (N = 5)
Odstotna sprememba % predvidene DLco (SO)	55,3 % (48,1)
Odstotna sprememba volumna vranice (SO)	- 59,5 % (4,7)
Odstotna sprememba volumna jeter (SO)	-43,7 % (16,7)
Odstotna sprememba števila trombocitov (SO)	38,5 % (14,7)

N: število bolnikov

Pediatrična populacija

Študija ASCEND-Peds (klinična študija 1./2. faze) je multicentrična, odprta študija s ponavljajočimi se odmerki za oceno varnosti in prenašanja zdravila Xenpozyme, 64 tednov uporabljanega pri pediatričnih bolnikih v starosti < 18 let z ASMD (tipa A/B in B). Poleg tega so 52. teden eksplorativno ocenili opazovane dogodke učinkovitosti, povezane z organomegalijo, delovanjem pljuč in jeter ter linearno rastjo.

Skupno 20 bolnikom (4 mladostnikom v starosti od 12 do < 18 let, 9 otrokom v starosti od 6 do < 12 let in 7 dojenčkom/otrokom v starosti < 6 let) so povečevali odmerek zdravila Xenpozyme po shemi za povečevanje, in sicer od 0,03 mg/kg do ciljnega odmerka 3 mg/kg. Zdravljenje je potekalo z intravenskim infundiranjem enkrat na 2 tedna do 64 tednov.

V študijo vključeni bolniki so imeli z MR izmerjen volumen vranice ≥ 5 MN. Porazdelitev bolnikov po starosti je bila od 1,5 do 17,5 leta in oba spola sta bila zastopana enako. Povprečna starost (std. odklon) ob diagnozi ASMD je bila 2,5 (2,5) leta. Izhodiščno so nevrološke manifestacije opazili pri 8 od 20 pediatričnih bolnikov (40 %) s klinično diagnozo skladno z ASMD tipa A/B. Preostalih 12 bolnikov je imelo klinično diagnozo skladno z ASMD tipa B.

Zdravljenje z zdravilom Xenpozyme je po 52 tednih v primerjavi z izhodiščem izboljšalo povprečno odstotno spremembo % predvidene DLco, volumna vranice in jeter, števila trombocitov in napredovanja linearne rasti (merjeno z Z-vrednostjo telesne višine) (glejte preglednico 9).

Preglednica 9: Povprečna odstotna sprememba (SN) ali sprememba parametrov učinkovitosti (SO) po mNK od izhodišča do 52. tedna (celotna starostna kohorta)

	Izhodiščna vrednost (n = 20)	52. teden (n = 20)
Povprečni % predvidene DLco (SO)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
Odstotna sprememba % predvidene DLco* 95 % IZ		32,9 (8,3) 13,4; 52,5
Povprečni volumen vranice (MN) (SO)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Odstotna sprememba volumna vranice (v MN) 95 % IZ		-49,2 (2,0) -53,4; -45,0
Povprečni volumen jeter (MN) (SO)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Odstotna sprememba volumna jeter (v MN) 95 % IZ		-40,6 (1,7) -44,1; -37,1
Povprečno število trombocitov (10 ⁹ /l) (SO)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Odstotna sprememba števila trombocitov 95 % IZ		34,0 (7,6) 17,9; 50,1
Povprečne Z-vrednosti višine (SO)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Sprememba Z-vrednosti višine 95 % IZ		0,6 (0,4) (0,38; 0,73)

*DLco so ocenili pri 9 pediatričnih bolnikih, starih ≥ 5 let, ki so bili sposobni opraviti test, spremembo Z-vrednosti telesne višine pa so ocenili pri 19 pediatričnih bolnikih.

Poleg tega se je po 52 tednih zdravljenja pred infundiranjem izmerjena povprečna (po mNK) plazemska koncentracija ceramida zmanjšala za 57 % (SN: 5,1) in lizosfingomielina za 87,2 % (SN: 1,3) v primerjavi z izhodiščem.

Učinki zdravila Xenpozyme na volumen vranice in jeter, trombocitov ter Z-vrednost telesne višine so bili vidni v vseh starostnih kohortah otrok, vključenih v študijo.

Podaljšanje študije pri pediatričnih bolnikih

Dvajset pediatričnih bolnikov, ki so sodelovali v študiji ASCEND-Peds, je nadaljevalo zdravljenje v odprtem podalšanju študije in so zdravilo Xenpozyme prejemali do > 5 let.

Pri pediatričnih bolnikih so med študijo ugotavljali dolgotrajna izboljšanja parametrov učinkovitosti (% predvidene DLco, volumna vranice in jeter, števila trombocitov, Z-vrednosti telesne višine in kostne starosti) do 48. meseca (glejte preglednico 10).

Preglednica 10: Povprečna odstotna sprememba ali sprememba (std. odklon) parametrov učinkovitosti od izhodišča do 48. meseca (vse starostne kohorte)

	48. mesec
N	5
Odstotna sprememba % predvidene DLco (SO)	60,3 (58,5)
N	7
Odstotna sprememba volumna vranice (SO)	-69,1 (4,1)
N	7
Odstotna sprememba volumna jeter (SO)	-55,4 (11,0)
N	5

Odstotna sprememba števila trombocitov (SO)	35,8 (42,4)
N	5
Sprememba Z-vrednosti telesne višine (SO)	2,3 (0,8)
N	7
Sprememba starosti kosti (mesece) (SO)	18,5 (19,0)

N: število bolnikov

Evropska agencija za zdravila (EMA) je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xenpozyme za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje pomanjkanja kisle sfingomielinaze. Glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko olipudaze alfa so ocenili pri 49 odraslih bolnikih z ASMD iz vseh kliničnih študij, ki so prejeli enkratne ali večkratne odmerke. Z uporabo odmerka 3 mg/kg na 2 tedna sta bili v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna (odstotni koeficient variacije, KV%) največja koncentracija (C_{max}) 30,2 µg/ml (17 %) in površina pod krivuljo koncentracije skozi čas med odmernim intervalom ($AUC_{0-\tau}$) 607 µg.h/ml (20 %).

Absorpcija

Absorpcije ni, ker se zdravilo Xenpozyme uporablja intravensko.

Porazdelitev

Ocenjeni povprečni (KV%) volumen porazdelitve olipudaze alfa je 13,1 l (18 %).

Biotransformacija

Olipudaza alfa je rekombinanten človeški encim, ki se predvidoma odstrani s proteolitično razgradnjo v majhne peptide in aminokisliline.

Izločanje

Povprečni (KV%) očistek olipudaze alfa je 0,331 l/uro (22 %). Povprečni terminalni razpolovni čas ($t_{1/2}$) je segal od 31,9 do 37,6 ure.

Linearnost/nelinearnost

Olipudaza alfa je imela v razponu odmerkov od 0,03 do 3 mg/kg linearno farmakokinetiko. Upošteva se shema povečevanja odmerka od 0,1 do vzdrževalnega odmerka 3 mg/kg enkrat na 2 tedna je bilo kopičenje olipudaze alfa v plazmi minimalno.

Posebne populacije

Farmakokinetika olipudaze alfa se med spoloma ni klinično pomembno razlikovala.

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je bila izpostavljenost pri azijskih bolnikih (n = 2) in pri bolnikih drugih ras (n = 2) v okviru razponov, opaženih pri bolnikih bele rase.

Starejši (stari ≥ 65 let)

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala razlike v izpostavljenosti pri starejših bolnikih (v klinične študije zdravila Xenpozyme sta bila vključena samo 2 bolnika v starosti od 65 do 75 let).

Pediatrični bolniki

Farmakokinetiko olipudaze alfa so ocenili pri 20 pediatričnih bolnikih: pri 4 mladostnikih, 9 otrocih in 7 otrocih/dojenčkih (preglednica 8). Izpostavljenost olipudazi alfa je bila pri pediatričnih bolnikih manjša kot pri odraslih bolnikih, vendar razlika ni bila ocenjena kot klinično pomembna.

Preglednica 11: Povprečne (KV%) farmakokinetične vrednosti olipudaze alfa po uporabi odmerka 3 mg/kg na 2 tedna pri mladostnikih, otrocih in otrocih/dojenčkih z ASMD

Starostna skupina	Starost (leta)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-τ} (µg.h/ml)
Mladostnik (n = 4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Otrok (n = 9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Otrok/dojenček (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Opisne statistike predstavljajo *post hoc* ocene izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja z uporabo populacijske farmakokinetične analize.

AUC_{0-τ}: površina pod krivuljo koncentracije v plazmi skozi čas v odmernem intervalu, C_{max}: največja koncentracija v plazmi, n: skupno število bolnikov.

Okvara jeter

Olipudaza alfa je rekombinantna beljakovina in se predvidoma odstrani s proteolitično razgradnjo. Zato ni pričakovati, da bi okvarjeno delovanje jeter vplivalo na farmakokinetiko olipudaze alfa.

Okvara ledvic

V študijo ASCEND so bili vključeni 4 bolniki (11,1 %) z blago okvaro ledvic (60 ml/min ≤ očistek kreatinina < 90 ml/min). Pri bolnikih z blago okvaro ledvic ni klinično pomembne razlike v farmakokinetiki olipudaze alfa. Vpliv zmerne do hude okvare ledvic na farmakokinetiko olipudaze alfa ni znan. Ni pričakovati, da bi se olipudaza alfa odstranjevala z izločanjem skozi ledvice. Zato ni pričakovati, da bi okvara ledvic vplivala na farmakokinetiko olipudaze alfa.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti enkratnega odmerka, in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, opravljeni pri živalih divjega tipa (miši, podgane, kunci, psi in opice) v odmerkih, 10-krat večjih od največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD – maximum recommended human dose), ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študij za oceno mutagenosti in karcinogenosti olipudaze alfa niso izvedli.

Pri miših brez gena za kisló sfingomielinazo (ASMKO – acid sphingomyelinase knockout), ki so model bolezni za ASMD, so opažali umrljivost po intravenski bolusni injekciji enkratnega odmerka olipudaze alfa v odmerku, ki je bil ≥ 3,3-krat večji od MRHD. Toda študije s ponavljajočimi odmerki so pokazale, da dajanje olipudaze alfa po shemi s povečevanjem odmerka ni povzročilo s spojino povezane umrljivosti in je zmanjšalo izrazitost drugih toksičnih pojavov vse do največjega testiranega odmerka, ki je bil 10-kratnik MRHD.

Večjo pojavnost eksencefalije so opažali pri brejih miših, ki so vsak dan prejemale olipudazo alfa ob podobnih ravneh izpostavljenosti, kot je izpostavljenost pri človeku ob priporočenem vzdrževalnem terapevtskem odmerku in pogostnosti uporabe. Ta pojavnost je bila nekoliko večja od zgodovinskih kontrolnih podatkov. Pomen tega opažanja za človeka ni znan. Vsakodnevna intravenska uporaba olipudaze alfa pri brejih kunkah ni povzročila malformacij ali variacij pri fetusih ob izpostavljenostih, ki so bistveno presegle izpostavljenost pri človeku ob priporočenem vzdrževalnem terapevtskem odmerku in pogostnosti uporabe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-metionin
Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
Natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
Saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte viale:

48 mesecev.

Rekonstituirano zdravilo:

Po rekonstituciji s sterilno vodo za injekcije so kemična, fizikalna in mikrobiološka stabilnost med uporabo dokazane za 24 ur na temperaturi od 2 do 8 °C ali 12 ur na sobni temperaturi (do 25 °C). Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj po redčenju, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme preseči 24 ur na temperaturi od 2 do 8 °C ali 12 ur (vključno s časom infundiranja) na sobni temperaturi (do 25 °C).

Razredčeno zdravilo:

Po redčenju z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injekcije so kemična, fizikalna in mikrobiološka stabilnost med uporabo dokazane v koncentracijah od 0,1 mg/ml do 3,5 mg/ml za 24 ur na temperaturi od 2 do 8 °C ter do 12 ur (vključno s časom infundiranja) v primeru shranjevanja na sobni temperaturi (do 25 °C).

Iz mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj po redčenju, so čas in pogoji shranjevanja odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme preseči 24 ur na temperaturi od 2 do 8 °C in potem 12 ur (vključno s časom infundiranja) na sobni temperaturi (do 25 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C do 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 mg praška za koncentrat za raztopino za infundiranje v viali (iz stekla tipa I) s silikoniziranim klorobutil-elastomernim liofilizacijskim zamaškom in aluminijsko zaporo s plastično snemno zaporko.

Eno pakiranje vsebuje 1, 5, 10 ali 25 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Viale so samo za enkratno uporabo.

Infuzije je treba dajati postopoma, po možnosti z infuzijsko črpalko.

Priprava raztopine za odmerjanje

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je treba rekonstituirati s sterilno vodo za injekcije, razredčiti z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injekcije in nato dati v intravenski infuziji.

Postopke rekonstitucije in razredčenja je treba opraviti v aseptičnih pogojih. Med pripravo raztopine za infundiranje se ne sme nikoli uporabiti filtrirnih pripomočkov. Pazite, da med postopkom rekonstitucije in redčenja ne pride do penjenja.

- 1) Glede na bolnikovo telesno maso in predpisani odmerek določite število vial, ki jih je treba rekonstituirati.
Bolnikova telesna masa (kg) × odmerek (mg/kg) = odmerek za bolnika (v mg). Odmerek za bolnika (v mg), deljen z 20 mg/viala = število vial za rekonstitucijo. Če izračunano število vial ni celo število, vrednost zaokrožite navzgor na naslednje celo število.
- 2) Vzemite potrebno število vial iz hladilnika in jih pustite stati približno 20 do 30 minut, da dosežejo sobno temperaturo.
- 3) Rekonstituirajte vsako vialo tako, da vanjo injicirate 5,1 ml sterilne vode za injekcije; za dodajanje morate uporabiti postopek počasnega dodajanja po kapljicah na notranjo steno viala.
- 4) Vsako vialo previdno nagibajte in vrtite. V vsaki viali bo bistra, brezbarvna raztopina s koncentracijo 4 mg/ml.
- 5) Rekonstituirano raztopino v vialah preglejte in preverite, da ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Raztopina zdravila Xenpozime mora biti bistra in brezbarvna. Vial, v katerih so neprozorni delci ali v katerih je vsebina spremenjene barve, se ne sme uporabiti.
- 6) Iz ustreznega števila vial vzemite količino rekonstituirane raztopine, ki ustreza predpisanemu odmerku, in jo razredčite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije, in sicer v brizgi ali infuzijski vrečki, odvisno od količine za infundiranje (za priporočeno skupno količino za infundiranje glede na bolnikovo starost in/ali telesno maso glejte preglednico 12).

Preglednica 12: Priporočeni volumni za infundiranje

	Telesna masa ≥ 3 kg do < 10 kg	Telesna masa ≥ 10 kg do < 20 kg	Telesna masa ≥ 20 kg (pediatrični bolniki, stari < 18 let)	Odrasli bolniki (≥ 18 let)
Odmerek (mg/kg)	Celotni volumen za infundiranje (ml)	Celotni volumen za infundiranje (ml)	Celotni volumen za infundiranje (ml)	Celotni volumen za infundiranje (ml)
0,03	Variabilen volumen se razlikuje glede na telesno maso	Variabilen volumen se razlikuje glede na telesno maso	5	ni relevantno
0,1	Variabilen volumen se razlikuje glede na telesno maso	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

- Za variabilne končne količine infuzije na podlagi telesne mase pri pediatričnih bolnikih (glejte preglednico 12):

- Raztopino za infundiranje s koncentracijo 0,1 mg/ml pripravite tako, da v prazno 10-ml brizgo dodate 0,25 ml (1 mg) rekonstituirane raztopine, pripravljene v koraku 3), in 9,75 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injekcije.
- Izračunajte količino (ml), potrebno za odmerek za bolnika (mg).
Primer: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$

- Navodila za razredčenje celotne količine $\leq 5 \text{ ml}$ in $\leq 20 \text{ ml}$ z brizgo:
 - Počasi vbrizgajte potrebno količino rekonstituirane raztopine po notranji steni prazne brizge.
 - Počasi dodajte zadostno količino 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injekcije, da boste dobili potrebno skupno količino infuzije (pazite, da v brizgi ne pride do penjenja).
 - Navodila za razredčenje celotne količine $\geq 50 \text{ ml}$ z infuzijsko vrečko:
 - Prazna infuzijska vrečka:
 - V sterilno infuzijsko vrečko ustrezne velikosti počasi vbrizgajte potrebno količino rekonstituirane raztopine iz koraka 3) v sterilno infuzijsko vrečko ustrezne velikosti.
 - Počasi dodajte zadostno količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injekcije, da boste dobili potrebni skupni volumen infuzije (pazite, da v vrečki ne pride do penjenja).
 - Napolnjena infuzijska vrečka:
 - Iz infuzijske vrečke, napolnjene z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije, odzemi tako količino fiziološke raztopine, da boste dobili končno količino, kot je navedeno v preglednici 12.
 - V infuzijsko vrečko počasi dodajte potrebno količino rekonstituirane raztopine, iz koraka 3) (pazite, da v vrečki ne pride do penjenja).
- 7) Previdno obračajte brizgo ali infuzijsko vrečko, da boste raztopino premešali. Ne stresajte. Ker gre za raztopino beljakovin, se po razredčenju včasih pojavi rahla flokulacija (opazna kot tanka prosojna vlakna).
- 8) Razredčeno raztopino je treba med dajanjem filtrirati skozi linijski 0,2- μm filter z majhno vezavo na beljakovine.
- 9) Po končanem infundiranju je treba infuzijsko linijo sprati z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injekcije z isto hitrostjo, kot je bila hitrost na koncu infundiranja.

Odstranjevanje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Xenpozyme na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je zmanjšanje specifičnih varnostnih tveganj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Xenpozyme na trgu, zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, ki bodo predvidoma predpisovali, izdajali oziroma uporabljali zdravilo Xenpozyme, prejeli/imeli dostop do naslednjih izobraževalnih gradiv, ki jih bodo razdeljevali strokovni organi:

- Izobraževalna gradiva za zdravstvene delavce
- Izobraževalna gradiva za bolnike/skrbnike

1. Izobraževalna gradiva za zdravstvene delavce:

1.1. Vodnik za zdravstvene delavce, vključno z medicinskimi sestrami/tehnikami, glede infundiranja v domačem okolju:

Vodnik za zdravstvene delavce obsega naslednje ključne elemente:

- Na naslovni strani navedbo kontaktnih podatkov zdravnika, ki je predpisal zdravilo/lečečega zdravnika/ustanove, ki so dosegljivi ob vsakem času,
- Opozorilo, naj pred začetkom zdravljenja preberejo povzetek glavnih značilnosti zdravila.
- Za zagotovitev seznanjenosti s tveganjem za imunogenost, njenim spremljanjem in obravnavo, vodnik vključuje naslednje:

- Zahteve, da morajo biti zdravstveni delavci/medicinske sestre/tehniki, ki izvajajo infundiranje pri bolniku doma, usposobljeni za nujne primere in morajo imeti pred začetkom oskrbe bolnika pripravljeno opremo za reanimacijo.
- Informacije o znakih in simptomih z infundiranjem povezanih reakcij (IPR), hudi preobčutljivosti ali anafilaksiji ter o priporočenih ukrepih za obvladovanje neželenih učinkov zdravila, če se ti pojavijo.
- Opozorilo, da uporabijo le vzdrževalni odmerek (mg/kg), kot ga je predpisal lečeči zdravnik/zdravnik, ki je predpisal zdravilo.

- Navodilo, da se je treba obrniti na zdravnika, ki je predpisal zdravilo/lečečega zdravnika, če se bolniku pojavijo znaki/simptomi IPR, preobčutljivost, anafilaksija, ali če je ena ali več bolnikovih infuzij izpuščena ali zamujena.

- Zdravstveni pregled bolnika pred infundiranjem zdravila v domačem okolju.
- Zahteve za izvedbo in organizacija infundiranja doma, vključno z opremo, premedikacijo in nujnim zdravljenjem.
- Podrobnosti in navodila za pripravo, rekonstitucijo, redčenje in dajanje zdravila za preprečevanje tveganja napak pri uporabi zdravila.
- Predloga izračuna za pripravo raztopine za infundiranje na podlagi predpisanega vzdrževalnega odmerka in bolnikove telesne mase z navodili za beleženje izračuna in datuma infundiranja.
- Predlogo izračuna je mogoče uporabiti kot podlago za beleženje podrobnosti o infuzijah v bolnikovi medicinski dokumentaciji.
- Opomnik za preverjanje, če so potrebne dodatne zaloge.

2. Izobraževalna gradiva za bolnike:

2.1 Kartica za bolnika/skrbnika

Kartica obsega naslednje elemente:

- Navodilo bolnikom/skrbnikom, naj poiščejo nujno zdravniško pomoč, če se med infundiranjem ali po njem pojavi ali poslabša kateri koli simptom ali znak IPR, hude

preobčutljivosti ali anafilaksije, naveden na kartici, ter naj o dogodku obvestijo lečečega zdravnika/zdravnika, ki je predpisal zdravilo.

- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo/lečečega zdravnika/ustanove, ki so dosegljivi ob vsakem času.
- Opozorilo ženskam v rodni dobi, da se o potrebi po kontracepcijskih ukrepih pogovorijo z zdravnikom, ki je predpisal zdravilo/lečečim zdravnikom.
- Opozorilo ženskam v rodni dobi, naj kontaktirajo zdravnika, ki je predpisal zdravilo/lečečega zdravnika, če menijo, da so noseče ali če načrtujejo nosečnost.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Xenpozyme 20 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
olipudaza alfa

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 20 mg olipudaze alfa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi:

L-metionin

Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

Natrijev dihidrogenfosfat monohidrat

Saharozo

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

5 vial

10 vial

25 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

samo za enkratno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.

Za več informacij skenirajte QR kodo ali obiščite www.xenpozyme.info.sanofi

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Uporabite takoj po redčenju.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1659/001 1 viala
EU/1/22/1659/002 5 vial
EU/1/22/1659/003 10 vial
EU/1/22/1659/004 25 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Xenpozyme 20 mg prašek za koncentrat
olipudaza alfa
i.v. uporaba po rekonstituciji in redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg

6. DRUGI PODATKI

Genzyme Europe B.V.-NL

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xenpozyme 20 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje olipudaza alfa

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden začnete dobivati to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xenpozyme in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Xenpozyme
3. Kako se daje zdravilo Xenpozyme
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xenpozyme
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xenpozyme in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Xenpozyme

Zdravilo Xenpozyme vsebuje encim, imenovan olipudaza alfa.

Za kaj uporabljamo zdravilo Xenpozyme

Zdravilo Xenpozyme se uporablja za zdravljenje dedne motnje, imenovane pomanjkanje kisle sfingomielinaze (ASMD). Uporablja se pri otrocih in odraslih z ASMD tipa A/B ali B za zdravljenje znakov in simptomov ASMD, ki niso povezani z možgani.

Kako deluje zdravilo Xenpozyme

Bolnikom s pomanjkanjem kisle sfingomielinaze (ASMD) primanjkuje pravilno delujoče različice encima kisle sfingomielinaze. Posledica je kopičenje snovi, imenovane sfingomielin, ki poškoduje organe, kot so vranica, jetra, srce, pljuča in kri. Olipudaza alfa deluje enako kot naravni encim in slednjega nadomešča, s čimer zmanjša kopičenje sfingomielina v organih ter zdravi znake in simptome.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Xenpozyme

Zdravila Xenpozyme ne smete dobiti:

- Če ste imeli smrtno nevarno alergijsko (anafilaktično) reakcijo na olipudazo alfa (glejte poglavje » Opozorila in previdnostni ukrepi« spodaj) ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi infundiranja zdravila se vam lahko pojavijo neželeni učinki, imenovani z infundiranjem povezane reakcije (IPR). Pojavijo se lahko med dajanjem zdravila Xenpozyme ali v 24 urah po infundiranju.

Obsegajo lahko alergijske reakcije (glejte poglavje 4) in simptome, kot so glavobol, dvignjen, srbeč izpuščaj (koprivnica), zvišana telesna temperatura, občutek siljenja na bruhanje (navzea), bruhanje in srbečo kožo.

Če domnevate, da imate IPR, **morate o tem nemudoma obvestiti zdravnika.**

Če imate med infundiranjem hudo alergijsko reakcijo, bo zdravnik infundiranje ustavil in poskrbel za ustrezno zdravljenje. Pretehtal bo tudi tveganja in koristi ponovnega dajanja zdravila Xenpozyme.

Če imate blago ali zmerno IPR, lahko zdravnik ali medicinska sestra začasno ustavi infundiranje, zmanjša hitrost infundiranja in/ali zmanjša odmerek.

Zdravnik vam lahko da (ali vam je dal) še druga zdravila za preprečevanje ali obvladanje alergijskih reakcij.

Zdravnik bo naročil preiskave krvi za preverjanje delovanja jeter (z merjenjem ravni jetrnih encimov) pred začetkom zdravljenja in nato v rednih presledkih med prilagajanjem odmerka (glejte poglavje 3).

Druga zdravila in zdravilo Xenpozyme

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Izkušenj z uporabo zdravila Xenpozyme pri nosečnicah ni. Zdravilo Xenpozyme, ki ga jemlje ženska v nosečnosti, lahko škoduje nerojenemu otroku. Zdravilo Xenpozyme se v nosečnosti lahko uporablja le, če je to nujno potrebno. Ženske v rodni dobi naj med zdravljenjem z zdravilom Xenpozyme uporabljajo kontracepcijo.

Ni znano, ali zdravilo Xenpozyme prehaja v materino mleko. Zdravniku morate povedati, če dojite ali če nameravate dojiti. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj prenehate dojiti ali pa naj prenehate uporabljati zdravilo Xenpozyme, upošteva je korist dojenja za otroka in korist zdravila Xenpozyme za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Xenpozyme ima lahko manjši vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev, ker se lahko pojavi nizek krvni tlak (zaradi česar lahko občutite omedlevico).

Zdravilo Xenpozyme vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 3,02 mg natrija (natrij je glavna sestavina kuhinjske soli) v eni viali. To ustreza 0,15 % največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija za odrasle in mladostnike in $\leq 0,38\%$ največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija za otroke mlajše od 16 let.

3. Kako se daje zdravilo Xenpozyme

Zdravilo Xenpozyme boste dobili preko kapljic v veno (v obliki infuzije) pod nadzorstvom zdravstvenega delavca, ki ima izkušnje z zdravljenjem ASMD ali drugih presnovnih bolezni.

Odmerek, ki ga boste dobili, bo določen glede na vašo telesno težo in ga boste dobivali enkrat na dva tedna.

Zdravljenje se začne z majhnim odmerkom zdravila, ki se postopoma povečuje.

Infundiranje po navadi traja približno 3 - 4 ure, a je po zdravnikovi presoji lahko tudi daljše ali krajše in je lahko krajše med obdobjem povečevanja odmerka.

Odrasli bolniki

Priporočeni začetni odmerek zdravila Xenpozyme je 0,1 mg na kilogram telesne teže. To se načrtno povečuje z vsakim nadaljnjim odmerkom, dokler se ne doseže priporočen odmerek 3 mg na kg telesne teže na 2 tedna. Da je dosežen priporočeni odmerek, po navadi traja 14 dni, po zdravnikovi presoji pa lahko tudi dlje.

Otroci

Priporočeni začetni odmerek zdravila Xenpozyme je 0,03 mg na kilogram telesne teže. Nadaljnje odmerke je treba povečevati skladno z načrtom do priporočenega odmerka 3 mg na kg telesne teže na 2 tedna. Da je dosežen priporočeni odmerek, po navadi traja 16 dni, po zdravnikovi presoji pa lahko tudi dlje.

Infundiranje v domačem okolju

Če zdravnik tako presodi, lahko infuzije zdravila Xenpozyme dobivate tudi doma, če prejimate stabilen odmerek in zdravilo dobro prenašate. Odločitev za prehod na infundiranje doma je treba narediti po zdravnikovi oceni in priporočilu. Če se vam med infundiranjem zdravila Xenpozyme pojavi kakšen neželen učinek, lahko oseba, zadolžena za dajanje zdravila doma, infundiranje ustavi in začne ustrezno zdravljenje.

Navodila za pravilno uporabo

Zdravilo Xenpozyme se daje v intravenski infuziji (s kapljicami v veno). Na voljo je kot prašek, ki ga je treba pred dajanjem zmešati s sterilno vodo.

Če ste dobili večji odmerek zdravila Xenpozyme, kot bi smeli

Nemudoma obvestite zdravnika, če posumite na spremembo glede na vaše redno infundiranje. Ker vam bo zdravilo Xenpozyme dal zdravstveni delavec je možnost predoziranja manj verjetna.

Če ste izpustili infuzijo zdravila Xenpozyme

Pomembno je, da infuzijo dobite na 2 tedna. Infuzija velja za izpuščeno, če ni uporabljena v 3 dneh od tedaj, kot je bila predvidena. Odvisno od števila izpuščenih odmerkov bo moral zdravnik ponovno začeti odmerjanje z najnižjim odmerkom.

Če ste izpustili infuzijo ali ne morete priti na načrtovani obisk, se takoj obrnite na svojega zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Z infundiranjem povezane reakcije (IPR) so bile opažene med samim dajanjem zdravila in v 24 urah po infundiranju.

Med najresnejšimi neželenimi učinki so lahko nenadne hude alergijske reakcije, dvignjen, srbeč izpuščaj (koprivnica), izpuščaj, zvišanje jetrnih encimov in neredno bitje srca.

Če dobite IPR ali alergijsko reakcijo to takoj povejte zdravniku.

Če se vam pojavi infuzijska reakcija, boste morda dobili dodatna zdravila za zdravljenje ali preprečitev reakcij v prihodnje. Če je infuzijska reakcija huda, lahko zdravnik ustavi infundiranje zdravila Xenpozyme in vam začne dajati ustrezna zdravila.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- glavobol
- zvišana telesna temperatura
- dvignjen, srbeč izpuščaj (koprivnica)
- občutek siljenja na bruhanje (navzea)
- bruhanje
- bolečine v trebuhu

- boleče mišice
- srbeča koža
- zvišani vnetni krvni testi

Pogosti (pojavi se lahko pri do 1 od 10 oseb):

- izpuščaj (različne vrste izpuščaja, včasih s srbenjem)
- bolečine v zgornjem delu trebuha
- utrujenost
- nenormalni testi jetrne funkcije
- driska
- pordelost kože
- bolečine v sklepih
- bolečine v hrbtu
- mrzlica
- težko dihanje
- nelagodje v trebuhu
- bolečine v kosteh
- bolečina
- nizek krvni pritisk
- silovito bitje srca, ki je lahko hitro ali neredno
- hitro bitje srca
- bolečine v jetrih
- hude alergijske reakcije
- občutek močne toplote
- draženje žrela in grla
- tiščanje in otekanje žrela
- piskajoče dihanje
- spremembe na koži (na primer trde dvignjene ali ploščate rdeče spremembe)
- hitro otekanje podkožja v predelih, kot so obraz, grlo, roke in noge, ki je lahko smrtno nevarno, če oteklina v grlu zapre dihalne poti.
- bolečine v trebuhu
- srbenje ali pordelost oči
- nelagodje v očeh
- šibkost
- nenormalni vnetni krvni testi
- reakcije na mestu katetra, vključno z bolečino, srbenjem ali otekanjem

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xenpozyme

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Xenpozyme ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in na škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku na temperaturi od 2 do 8 °C.

Po razredčenju je zdravilo priporočljivo uporabiti takoj.

Če pripravljena (rekonstituirana) raztopina ni uporabljena takoj, je lahko shranjena na temperaturi od 2°C do 8 °C do 24 ur ali na sobni temperaturi (do 25°C) do 12 ur.

Po razredčenju je mogoče raztopino shranjevati do 24 ur na temperaturi od 2 do 8 °C in nato 12 ur (vključno s časom infundiranja) na sobni temperaturi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xenpozyme

- Učinkovina je olipudaza alfa. Ena viala vsebuje 20 mg olipudaze alfa.
- Druge sestavine so
 - L-metionin
 - natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
 - natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
 - saharoza

Glejte poglavje 2 Zdravilo Xenpozyme vsebuje natrij.

Izgled zdravila Xenpozyme in vsebina pakiranja

Zdravilo Xenpozyme je prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v viali (20 mg/vialo).

Prašek je bel ali skoraj bel liofiliziran prašek.

Po mešanju s sterilno vodo je bistra, brezbarvna raztopina. Raztopino je treba pred infundiranjem dodatno razredčiti.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Proizvajalec

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

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

sanofi-aventis france
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>. Na voljo so tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodilo je v vseh jezikih EU/EGP na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila in na spletni strani družbe Sanofi www.Xenpozyme.info.sanofi; na voljo je tudi, če s pametnim telefonom skenirate QR-kodo, ki je na zunanji ovojnini in navodilu za uporabo zdravila.

<prostor za QR-kodo>

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Priprava raztopine za odmerjanje

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je treba rekonstituirati s sterilno vodo za injekcije, razredčiti z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injekcije in nato dati v intravenski infuziji.

Postopke rekonstitucije in razredčenja je treba opraviti v aseptičnih pogojih. Med pripravo raztopine za infundiranje se ne sme nikoli uporabiti filtrirnih pripomočkov. Pazite, da med postopkom rekonstitucije in redčenja ne pride do penjenja.

- 1) Glede na bolnikovo telesno maso in predpisani odmerek določite število vial, ki jih je treba rekonstituirati.
Bolnikova telesna masa (kg) × odmerek (mg/kg) = odmerek za bolnika (v mg). Odmerek za bolnika (v mg), deljen z 20 mg/viala = število vial za rekonstitucijo. Če izračunano število vial ni celo število, vrednost zaokrožite navzgor na naslednje celo število.
- 2) Vzemite potrebno število vial iz hladilnika in jih pustite stati približno 20 do 30 minut, da dosežejo sobno temperaturo.
- 3) Rekonstituirajte vsako vialo tako, da vanjo injicirate 5,1 ml sterilne vode za injekcije; za dodajanje morate uporabiti postopek počasnega dodajanja po kapljicah na notranjo steno viala.
- 4) Vsako vialo previdno nagibajte in vrtite. V vsaki viali bo bistra, brezbarvna raztopina s koncentracijo 4 mg/ml.
- 5) Rekonstituirano raztopino v vialah preglejte in preverite, da ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Raztopina zdravila Xenpozyme mora biti bistra in brezbarvna. Vial, v katerih so neprozorni delci ali v katerih je vsebina spremenjene barve, se ne sme uporabiti.
- 6) Iz ustreznega števila vial vzemite količino rekonstituirane raztopine, ki ustreza predpisanemu odmerku, in jo razredčite z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injekcije, in sicer v brizgi ali infuzijski vrečki, odvisno od količine za infundiranje (za priporočeno skupno količino za infundiranje glede na bolnikovo starost in/ali telesno maso glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Priporočeni volumni za infundiranje

	Telesna masa ≥ 3 kg do < 10 kg	Telesna masa ≥ 10 kg do < 20 kg	Telesna masa ≥ 20 kg (pediatrični)	Odrasli bolniki (≥ 18 let)
--	-----------------------------------	------------------------------------	--	-------------------------------

			bolniki, stari < 18 let)	
Odmerek (mg/kg)	Celotni volumen za infundiranje (ml)	Celotni volumen za infundiranje (ml)	Celotni volumen za infundiranje (ml)	Celotni volumen za infundiranje (ml)
0,03	Variabilen volumen se razlikuje glede na telesno maso	Variabilen volumen se razlikuje glede na telesno maso	5	ni relevantno
0,1	Variabilen volumen se razlikuje glede na telesno maso	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

- Za variabilne končne količine infuzije na podlagi telesne mase pri pediatričnih bolnikih (glejte preglednico 1):
 - Raztopino za infundiranje s koncentracijo 0,1 mg/ml pripravite tako, da v prazno 10-ml brizgo dodate 0,25 ml (1 mg) rekonstituirane raztopine, pripravljene v koraku 3), in 9,75 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injekcije.
 - Izračunajte količino (ml), potrebno za odmerek za bolnika (mg).

Primer: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$

- Navodila za razredčenje celotne količine $\leq 5 \text{ ml}$ in $\leq 20 \text{ ml}$ z brizgo:
 - Počasi vbrizgajte potrebno količino rekonstituirane raztopine po notranji steni prazne brizge.
 - Počasi dodajte zadostno količino 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injekcije, da boste dobili potrebno skupno količino infuzije (pazite, da v brizgi ne pride do penjenja).
 - Navodila za razredčenje celotne količine $\geq 50 \text{ ml}$ z infuzijsko vrečko:
 - Prazna infuzijska vrečka:
 - V sterilno infuzijsko vrečko ustrezne velikosti počasi vbrizgajte potrebno količino rekonstituirane raztopine iz koraka 3) v sterilno infuzijsko vrečko ustrezne velikosti.
 - Počasi dodajte zadostno količino 9 mg/ml (0,9%) raztopine natrijevega klorida za injekcije, da boste dobili potrebni skupni volumen infuzije (pazite, da v vrečki ne pride do penjenja).
 - Napolnjena infuzijska vrečka:
 - Iz infuzijske vrečke, napolnjene z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injekcije, odzemi tako količino fiziološke raztopine, da boste dobili končno količino, kot je navedeno v preglednici 1.
 - V infuzijsko vrečko počasi dodajte potrebno količino rekonstituirane raztopine iz koraka 3) (pazite, da v vrečki ne pride do penjenja).
- 7) Previdno obračajte brizgo ali infuzijsko vrečko, da boste raztopino premešali. Ne stresajte. Ker gre za raztopino beljakovin, se po razredčenju včasih pojavi rahla flokulacija (opazna kot tanka prosojna vlakna).
- 8) Razredčeno raztopino je treba med dajanjem filtrirati skozi linijski 0,2- μm filter, z majhno vezavo na beljakovine.
- 9) Po končanem infundiranju je treba infuzijsko linijo sprati z 9 mg/ml (0,9%) raztopino natrijevega klorida za injekcije z isto hitrostjo, kot je bila hitrost na koncu infundiranja.