

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xenozyme 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 20 mg olipudas alfa\*.

Efter beredning innehåller varje injektionsflaska 4 mg olipudas alfa per ml. Varje injektionsflaska måste spädas ytterligare före användning (se avsnitt 6.6).

\*Olipudas alfa är ett rekombinant humant surt sfingomyelinas framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 3,02 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).  
Vitt till benvitt frystorkat pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Xenozyme är indicerat som enzymsättningsterapi för behandling av symtom utanför centrala nervsystemet (CNS) vid surt sfingomyelinas-brist (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) hos barn och vuxna med typ A/B eller typ B.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Xenozyme ska övervakas av sjukvårdspersonal med erfarenhet av ASMD eller andra ärftliga metabola sjukdomar. Xenozyme-infusion bör administreras av sjukvårdspersonal som har tillgång till lämpligt medicinskt stöd för att hantera potentiella allvarliga reaktioner såsom allvarliga systemiska överkänslighetsreaktioner.

### Dosering

Den snabba metabolismen av ackumulerad sfingomyelin (SM) av olipudas alfa genererar proinflammatoriska nedbrytningsprodukter, vilket kan inducera infusionsrelaterade reaktioner och/eller en övergående ökning av leverenzym. Dosupptrappning kan minimera de flesta av dessa biverkningar (se avsnitt 5.3).

Dosen av Xenozyme baseras på den faktiska kroppsvikten hos patienter med ett BMI (Body Mass Index)  $\leq 30$  eller på optimal kroppsvikt hos patienter med ett BMI  $> 30$  (se avsnitt för patienter med ett BMI  $> 30$ ).

## Vuxna

### *Dosupptrappingsfas*

Den rekommenderade startdosen av Xenpozyme är 0,1 mg/kg\* för vuxna (se även under avsnittet missade doser för ytterligare vägledning) och därefter ska dosen ökas enligt den dosuppträppning som presenteras i tabell 1:

**Tabell 1: Dosuppträppning till vuxna**

Vuxna patienter (≥18 år)	
Första dosen (dag 1/vecka 0)	0,1 mg/kg*
Andra dosen (vecka 2)	0,3 mg/kg*
Tredje dosen (vecka 4)	0,3 mg/kg*
Fjärde dosen (vecka 6)	0,6 mg/kg*
Femte dosen (vecka 8)	0,6 mg/kg*
Sjätte dosen (vecka 10)	1 mg/kg*
Sjunde dosen (vecka 12)	2 mg/kg*
Åttonde dosen (vecka 14)	3 mg/kg* (rekommenderad underhållsdos)

\*Den faktiska kroppsvikten används för patienter med ett BMI ≤ 30. För patienter med ett BMI > 30 används en optimal kroppsvikt enligt beskrivningen nedan.

### *Underhållsfas*

Den rekommenderade underhållsdosen av Xenpozyme är 3 mg/kg\* varannan vecka.

\*Den faktiska kroppsvikten används för patienter med ett BMI ≤ 30. För patienter med ett BMI > 30 används en optimal kroppsvikt enligt beskrivningen nedan.

## Pediatrik population

### *Dosupptrappingsfas*

Den rekommenderade startdosen av Xenpozyme till pediatrika patienter är 0,03 mg/kg\* och dosen ska därefter ökas enligt den dosuppträppning som presenteras i tabell 2:

**Tabell 2: Dosuppträppning till pediatrika patienter**

Pediatrika patienter (0 till < 18 år)	
Första dosen (dag 1/vecka 0)	0,03 mg/kg*
Andra dosen (vecka 2)	0,1 mg/kg*
Tredje dosen (vecka 4)	0,3 mg/kg*
Fjärde dosen (vecka 6)	0,3 mg/kg*
Femte dosen (vecka 8)	0,6 mg/kg*
Sjätte dosen (vecka 10)	0,6 mg/kg*
Sjunde dosen (vecka 12)	1 mg/kg*
Åttonde dosen (vecka 14)	2 mg/kg*
Nionde dosen (vecka 16)	3 mg/kg* (rekommenderad underhållsdos)

\*Den faktiska kroppsvikten används för patienter med ett BMI ≤ 30. För patienter med ett BMI > 30 används en optimal kroppsvikt enligt beskrivningen nedan.

### *Underhållsfas*

Den rekommenderade underhållsdosen av Xenpozyme är 3 mg/kg\* varannan vecka.

\*Den faktiska kroppsvikten används för patienter med ett BMI ≤ 30. För patienter med ett BMI > 30 används en optimal kroppsvikt enligt beskrivningen nedan.

### Patienter med BMI > 30

Hos vuxna och pediatrika patienter med ett BMI (Body Mass Index) > 30 uppskattas kroppsvikten som används för att beräkna dosen av Xenpozyme via följande metod (för dosupptrappning och underhållsfaser).

Kroppsvikt (kg) som ska användas för dosberäkning =  $30 \times (\text{kroppslängd i m})^2$

Exempel:

För en patient med:

BMI på 38

kroppsvikt på 110 kg

längd 1,7 m.

Den dos som ska administreras beräknas med en kroppsvikt på  $30 \times 1,7^2 = 86,7$  kg.

### Missade doser

En dos anses missad när den inte administreras inom 3 dagar från det planerade datumet. När en dos Xenpozyme missats, ska nästa dos administreras så snart som möjligt enligt beskrivningen nedan. Därefter bör doseringstillfällena schemaläggas varannan vecka från och med dagen för den senaste administrationen.

*Under dosupptrappningsfasen:*

- Om 1 infusion missas: den senast tolererade dosen ska administreras innan dosupptrappningen återupptas enligt behandlingsschemat till vuxna (tabell 1) eller till pediatrika patienter (tabell 2).
- Om 2 på varandra följande infusioner missas: 1 dosnivå lägre än den senast tolererade dosen (med en lägsta dos på 0,3 mg/kg) ska administreras innan dosupptrappningen återupptas enligt tabell 1 eller tabell 2.
- Om 3 eller fler på varandra följande infusioner missas: dosupptrappningen ska återupptas vid 0,3 mg/kg enligt tabell 1 eller tabell 2.

Om dosen vid nästa schemalagda infusion efter en missad dos är 0,3 eller 0,6 mg/kg, ska denna dos administreras två gånger enligt tabell 1 och tabell 2.

*Under underhållsfasen:*

- Om 1 underhållsinfusion missas: underhållsdosen ska administreras och behandlingsschemat justeras därefter.
- Om 2 på varandra följande underhållsinfusioner missas: 1 dos lägre än underhållsdosen (dvs. 2 mg/kg) ska administreras. Underhållsdosen (3 mg/kg) ska sedan administreras varannan vecka för efterföljande infusioner.
- Om 3 eller fler på varandra följande underhållsinfusioner missas: dosupptrappningen ska återupptas vid 0,3 mg/kg enligt tabell 1 eller tabell 2.

### Övervakning av transaminasnivåer

Transaminasnivåer (alaninaminotransferas [ALAT] och aspartataminotransferas [ASAT]) ska mätas före behandlingsstart och övervakas under dosupptrappningsfaserna (se avsnitt 4.4). Om transaminasnivåerna före infusionen är högre än vid baslinjen och > 2 gånger det övre gränsvärdet (ULN) kan dosen av Xenpozyme justeras (föregående dos kan upprepas eller dosen kan minskas), eller så kan behandlingen tillfälligt avbrytas, beroende på graden av transaminasstegringen. Om patientens dos behöver justeras, eller behandlingen tillfälligt avbryts, ska behandlingen återinsättas enligt dosupptrappningen som beskrivs i tabell 1 för vuxna patienter och tabell 2 för pediatrika patienter. Om doser har missats, ska rekommendationerna för missade doser följas (se avsnitt missade doser).

### Särskilda populationer

*Äldre patienter*

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

### Administreringsätt

Xenpozyme är endast avsett för intravenöst bruk. Infusioner ska administreras stegvis, helst med hjälp av en infusionspump.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Efter beredning och spädning administreras lösningen som en intravenös infusion.

Infusionshastigheterna ska ökas gradvis under infusionen endast om inga infusionsrelaterade reaktioner förekommer (se avsnitt 4.4 om infusionsrelaterade reaktioner). Infusionshastigheten och infusionstiden (+/- 5 min) för varje steg vid infusionen anges i tabell 3 och 4:

**Tabell 3: Infusionshastighet och infusionstid till vuxna patienter**

Dos (mg/kg)	Infusionshastighet Infusionstid				Ungefärlig infusionstid
	steg 1	steg 2	steg 3	steg 4	
0,1	20 ml/h i 20 min	60 ml/h i 15 min	NA	NA	35 min
0,3 till 3	3,33 ml/h i 20 min	10 ml/h i 20 min	20 ml/h i 20 min	33,33 ml/h i 160 min	220 min

h: timme; min: minut; NA: ej tillämpligt

**Tabell 4: Infusionshastigheter och infusionstid till pediatrika patienter**

Dos (mg/kg)	Infusionshastighet Infusionstid				Ungefärlig infusionstid
	steg 1	steg 2	steg 3	steg 4	
0,03	0,1 mg/kg/h under hela infusionstiden	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h i 20 min	0,3 mg/kg/h resterande tid	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h i 20 min	0,3 mg/kg/h i 20 min	0,6 mg/kg/h resterande tid	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h i 20 min	0,3 mg/kg/h i 20 min	0,6 mg/kg/h i 20 min	1 mg/kg/h resterande tid	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: timme, min: minut; NA: ej tillämpligt

Tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner (IAR), såsom huvudvärk, urtikaria, feber, illamående och kräkningar, och andra tecken eller symtom på överkänslighet ska övervakas under infusionen. Beroende på symtomens svårighetsgrad kan infusionshastigheten sänkas, infusionen pausas eller avbrytas, och lämplig medicinsk behandling påbörjas vid behov.

Vid allvarlig överkänslighets- och/eller anafylaktisk reaktion ska behandlingen med Xenpozyme omedelbart avbrytas (se avsnitt 4.4).

I slutet av infusionen (när sprutan eller infusionspåsen är tom) ska infusionsslangen spolas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) för injektion med samma infusionshastighet som användes vid den sista delen av infusionen.

#### Infusion i hemmet under underhållsfasen

Infusion i hemmet under överinseende av sjukvårdspersonal kan övervägas för patienter med underhållsdos och som tolererar sina infusioner väl. Beslutet att låta patienter få infusion i hemmet ska fattas efter utvärdering och rekommendation av den förskrivande läkaren.

Lämpligt medicinskt stöd, inklusive personal som utbildats i akutåtgärder, bör vara tillgängligt när Xenpozyme administreras. Om anafylaktiska eller andra akuta reaktioner inträffar, avbryt omedelbart Xenpozyme-infusionen, påbörja lämplig medicinsk behandling och kontakta läkare. Om allvarliga överkänslighetsreaktioner inträffar bör efterföljande infusioner endast ske i en miljö där återupplivningsåtgärder finns tillgängliga. Dos- och infusionshastigheterna ska hållas konstanta när de ges i hemmet och bör inte ändras utan övervakning av den förskrivande läkaren. Vid missade doser eller fördröjd infusion ska den förskrivande läkaren kontaktas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Livshotande överkänslighet (anafylaktisk reaktion) mot olipudas alfa eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### Frånvaro av passage över blod-hjärnbarriären

Xenpozyme förväntas inte passera blod-hjärnbarriären eller modulera sjukdomens manifestationer i centrala nervsystemet.

#### Infusionsrelaterade reaktioner (IAR)

IAR förekom hos cirka 58 % av patienterna som behandlades med Xenpozyme i kliniska studier. Dessa IAR inkluderade överkänslighetsreaktioner och akuta fasreaktioner (se avsnitt 4.8). De främst förekommande IAR var huvudvärk, urtikaria, pyrexia, illamående och kräkningar (se avsnitt 4.8). IAR inträffade vanligtvis under infusionen och upp till 24 timmar efter avslutad infusion.

#### Hypersensitivitet/anafylaxi

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats hos patienter som behandlats med Xenpozyme (se avsnitt 4.8). I kliniska studier inträffade överkänslighetsreaktioner hos 7 (17,5 %) vuxna och 9 (45 %) pediatrika patienter inklusive en pediatrik patient som upplevde anafylaxi.

#### Övervakning

Patienterna ska övervakas noga under infusionen och under lämplig tidsperiod efter infusionen, baserat på klinisk bedömning. Patienterna måste informeras om potentiella symtom på överkänslighet/anafylaxi och instrueras att söka medicinsk vård omedelbart om symtom skulle uppstå. Behandling av IAR bör baseras på svårighetsgraden av tecken och symtom och kan inkludera att tillfälligt avbryta infusionen av Xenpozyme, sänka infusionshastigheten och/eller lämplig medicinsk behandling.

Om allvarlig överkänslighet eller anafylaxi uppstår ska behandlingen med Xenpozyme omedelbart avbrytas och lämplig medicinsk behandling inledas. Patienten som upplevde anafylaxi i den kliniska studien genomgick en individanpassad desensibiliseringsbehandling som gjorde det möjligt för patienten att återuppta långtidsbehandlingen med Xenpozyme med den rekommenderade underhållsdosen. Förskrivaren ska utvärdera riskerna och nyttan med att återinsätta Xenpozyme efter anafylaxi eller allvarlig överkänslighetsreaktion. Om man överväger att återinsätta Xenpozyme efter en anafylaxi, bör den förskrivande läkaren kontakta den lokala Sanofi-representanten för råd om återinsättning. För dessa patienter bör extrem försiktighet iaktas när Xenpozyme återinsätts, med lämpliga återupplivningsåtgärder tillgängliga.

Om milda eller måttliga IAR inträffar kan infusionshastigheten sänkas eller tillfälligt stoppas, infusionstiden ökas för varje enskilt steg av infusion och/eller minska dosen av Xenpozyme. Om en patient behöver dosreduktion, ska upptrappningen följa dosökningen enligt tabell 1 för vuxna patienter och tabell 2 för pediatrika patienter (se avsnitt 4.2).

Patienter kan premedicineras med antihistaminer, antipyretika och/eller glukokortikoider för att förebygga eller minska allergiska reaktioner.

### Immunogenicitet

Behandlingsrelaterade anti-läkemedels antikroppar (ADA) rapporterades hos vuxna och pediatrika patienter under kliniska studier (se avsnitt 4.8). IAR- och överkänslighetsreaktioner kan förekomma oberoende av utvecklingen av ADA. Majoriteten av IAR- och överkänslighetsreaktioner var milda eller måttliga och behandlades enligt standard klinisk praxis. IgE ADA-test kan övervägas hos patienter med allvarlig överkänslighetsreaktion mot olipudas alfa. Medan ingen förlust av effekt rapporterades i kliniska studier, kan IgG ADA-test övervägas vid förlust av svar på behandlingen.

### Övergående ökning av transaminaser

Övergående ökning av transaminaser (ALAT eller ASAT) inom 24 till 48 timmar efter infusioner med Xenpozyme rapporterades i kliniska studier under dosupptrappningsfasen (se avsnitt 4.8). Vid tidpunkten för nästa planerade infusion återgick dessa förhöjda transaminasnivåer i allmänhet till de nivåer som observerades före infusionen med Xenpozyme.

Transaminasnivåer (ALAT och ASAT) ska mätas inom 1 månad före behandlingsstart med Xenpozyme (se avsnitt 4.2). Under dosupptrappning eller vid återinsättning av behandlingen efter missade doser ska transaminasnivåerna mätas inom 72 timmar före nästa planerade infusion med Xenpozyme. Om antingen baslinje- eller en transaminasnivå före infusionen är > 2 gånger övre gränsvärdet (ULN) under dosupptrappning, ska ytterligare transaminasnivåer mätas inom 72 timmar efter infusionens slut. Om transaminasnivåerna före infusionen är förhöjda över utgångsvärdet och > 2 gånger ULN, kan dosen av Xenpozyme justeras (tidigare dos upprepas eller minskas) eller behandlingen tillfälligt avbrytas i enlighet med graden av transaminasförhöjningen (se avsnitt 4.2). När den rekommenderade underhållsdosen har uppnåtts kan mätning av transaminaser göras som en del av den rutinmässiga kliniska övervakningen av ASMD.

### Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 3,02 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 0,15 % av WHO:s högsta rekommenderad dagligt intag (2 gram natrium för vuxna eller ungdomar) och ≤ 0,38 % av det högsta godkända dagliga intaget av natrium för barn under 16 år.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts. Eftersom olipudas alfa är ett rekombinant humant protein förväntas inga cytokroma P450 medierade läkemedelsinteraktioner.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga data från användning av olipudas alfa hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Xenpozyme rekommenderas inte under graviditet, eller hos fertila kvinnor som inte använder preventivmedel, om inte de potentiella fördelarna för modern överväger de potentiella riskerna, inklusive de för fostret.

### Amning

Det är okänt om olipudas alfa utsöndras i bröstmjolk från människa. Det finns otillräcklig information angående utsöndringen av olipudas alfa i bröstmjolk från djur. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med Xenpozyme efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Inga data från människa finns tillgängliga angående effekter av olipudas alfa på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom blodtrycksfall har rapporterats i kliniska studier kan Xenpozyme ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar som rapporterades hos patienter behandlade med Xenpozyme var en händelse av extrasystole i samband med anamnes på kardiomyopati hos 1 (2,5%) vuxen patient samt anafylaktisk reaktion, urtikaria, hudutslag, överkänslighet och förhöjd alaninaminotransferasnivå, vardera hos 1 (5 %) pediatrik patient. Incidensen av allvarliga överkänslighetsrelaterade IAR-reaktioner var högre hos pediatrika patienter jämfört med vuxna.

De främst rapporterade biverkningarna var huvudvärk (31,7 %), pyrexia (25 %), urtikaria (21,7 %), illamående (20 %), kräkningar (16,7 %), buksmärta (15 %), myalgi (11,7 %), pruritus (10 %) och ökad C-reaktivt protein (10 %).

### Lista i tabellform över biverkningar

Den sammanslagna säkerhetsanalysen från 4 kliniska studier (en tolerabilitetsstudie hos vuxna patienter, ASCEND, ASCEND-Peds, och en fortsättningsstudie hos vuxna och pediatrika patienter) inkluderade totalt 60 patienter (40 vuxna och 20 pediatrika patienter) som behandlades med Xenpozyme vid doser upp till 3 mg/kg varannan vecka.

Biverkningar som rapporterats i den sammanslagna säkerhetsanalysen av kliniska studier är listade i tabell 5, uppdelade efter organsystem indelade i frekvenskategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).



**Tabell 5: Biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlats med Xenpozyme i den sammanslagna säkerhetsanalysen av kliniska studier**

Organsystem	Frekvens	
	Mycket vanliga	Vanliga
<b>Immunsystemet</b>		Anafylaxi och överkänslighet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Huvudvärk	
<b>Ögon</b>		Okulär hyperemi, okulärt obehag, klåda i ögonen
<b>Hjärtat</b>		Palpitationer, takykardi
<b>Blodkärl</b>		Hypotension, värmevallningar, blodvallning,
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Ödem i svalget, svullnad i svalget, trånghet i halsen, väsande andning, irritation i struphuvudet, dyspné, irritation i halsen,
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående, buksmärta, kräkningar	Diarré, smärta i övre delen av buken, obehag i buken, smärta i magtarmkanalen
<b>Lever och gallvägar</b>		Lever smärta
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Urtikaria, pruritus	Angioödem, fixed drug eruption, utslag, papulöst utslag, makulöst utslag, makulopapulöst utslag, erytematöst utslag, kliande utslag, morbilliformt utslag, papel, makula, erytem
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>	Myalgi	Skelettsmärta, artralgi, ryggvärk
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Pyrexia	Smärta, frossa, smärta vid kateterstället, kateterrelaterad reaktion, klåda vid kateterstället, svullnad vid kateterstället, trötthet, asteni
<b>Undersökningar</b>	Ökning av C-reaktivt protein	Ökat alaninaminotransferas, ökat aspartataminotransferas, ökat serumferritin, onormalt C-reaktivt protein, ökad kroppstemperatur

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### Infusionsrelaterade reaktioner (IAR), inklusive överkänslighet/anafylaktiska reaktioner

IAR rapporterades hos 55 % av vuxna och 65 % av pediatrika patienter. IAR-symtom som oftast rapporterades hos vuxna patienter var huvudvärk (22,5 %), illamående (15 %), urtikaria (12,5 %), artralgi (10 %), myalgi (10 %), pyrexia (10 %), pruritus (7,5 %), kräkningar (7,5 %) och buksmärta (7,5 %). IAR-symtom som oftast rapporterades hos pediatrika patienter var pyrexia (40 %), urtikaria (35 %), kräkningar (30 %), huvudvärk (20 %), illamående (20 %) och utslag (15 %). IAR inträffade vanligtvis under infusionen och upp till 24 timmar efter avslutad infusion.

Överkänslighetsrelaterade IAR, inklusive anafylaxi, inträffade hos 26,7 % av patienterna, 17,5 % av de vuxna patienterna och 45 % av de pediatrika patienterna i kliniska studier. De vanligaste rapporterade överkänslighetsrelaterade IAR-symtomen var urtikaria (20 %), pruritus (6,7 %), erytem (6,7 %) och utslag (5 %).

En pediatrik patient i de kliniska studierna ådrog sig en allvarlig anafylaktisk reaktion. Oberoende av det kliniska studieprogrammet upplevde en 16 månader gammal patient med ASMD typ A behandlad med Xenpozyme 2 anafylaktiska reaktioner. Anti-olipudas alfa IgE antikroppar identifierades hos båda patienterna.

Hos 2 vuxna och 3 pediatrika patienter var IAR-symtom associerade med förändringar i laboratorieparametrar (t.ex. C-reaktivt protein, ferritinvärde) som tyder på akut fasreaktion.

#### Transaminasförhöjning

Övergående transaminasförhöjning (ALAT eller ASAT) inom 24 till 48 timmar efter en infusion inträffade hos några patienter som behandlades med Xenpozyme under dosupptrappningsfasen i de kliniska studierna. Dessa förhöjningar återgick i allmänhet till de tidigare transaminasnivåerna före infusionen vid nästa schemalagda infusion.

Efter 52 veckors behandling med Xenpozyme, minskade medelvärdet ALAT med 45,9 % och genomsnittlig ASAT minskade med 40,2 %, jämfört med utgångsvärdet. Hos vuxna patienter hade alla 16 patienter med en förhöjd baslinje-ALAT en ALAT inom det normala intervallet, och 10 av 12 patienter med en förhöjd ASAT vid baslinjen hade en ASAT inom det normala intervallet.

#### Immunogenicitet

Sammantaget utvecklade 16 av 40 (40 %) av vuxna patienter och 13 av 20 (65 %) av pediatrika patienter som behandlades med Xenpozyme behandlingsrelaterade anti-läkemedels antikroppar (ADA). Mediantiden till serokonversion från första infusion med Xenpozyme var cirka 33 veckor hos vuxna och 10 veckor hos pediatrika patienter. Majoriteten av ADA-positiva patienter (11 av 16 vuxna och 8 av 13 pediatrika patienter) hade ett lågt ADA-svar ( $\leq 400$ ) eller återgick till ADA-negativa. Fyra av de 16 ADA-positiva vuxna patienterna och 5 av de 13 ADA-positiva pediatrika patienterna hade neutraliserande antikroppar (NAb) som hämmade olipudas alfa-aktiviteten. Sex patienter utvecklade NAb vid en enstaka tidpunkt och 3 patienter hade ett mellanliggande svar. En pediatrik patient hade ett behandlingsboostat ADA-svar. En pediatrik patient upplevde en anafylaktisk reaktion och utvecklade IgE ADA och IgG ADA med en topptiter på 1 600.

Ingen effekt av ADA observerades på farmakokinetik och effekt av Xenpozyme hos vuxna och pediatrika patienter. Det fanns en högre andel patienter med behandlingsrelaterade IAR (inklusive överkänslighetsreaktioner) hos patienter som utvecklade behandlingsrelaterade ADA jämfört med de som inte gjorde det (75,9 % jämfört med 41,9 %).

#### Pediatrik population

Med undantag för en högre incidens av överkänslighetsrelaterade reaktioner (IAR) hos pediatrika patienter jämfört med vuxna, var säkerhetsprofilen för Xenpozyme hos pediatrika patienter likartad den hos vuxna.

#### Långtidsanvändning

Sammantaget överensstämde biverkningsprofilen som observerats hos vuxna och pediatrika patienter vid långtidsanvändning, med det som observerades under det första behandlingsåret.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen känd specifik antidot vid överdosering av Xenpozyme. För behandling av biverkningar kopplade till Xenpozyme, se avsnitt 4.4 och 4.8.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid sjukdomar för matsmältningsorgan och ämnesomsättning, enzymer, ATC-kod: A16AB25

#### Verkningsmekanism

Olipudas alfa är ett rekombinant humant surt sfingomyelinas som minskar ansamling av sfingomyelinas i organ hos patienter med surt sfingomyelinas-brist (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD).

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Xenpozyme har utvärderats i 3 kliniska studier (ASCEND-studien på vuxna patienter, ASCEND- Peds studie på pediatrika patienter och en förlängningsstudie på både vuxna och pediatrika patienter) med totalt 61 patienter med ASMD.

#### Klinisk studie på vuxna patienter

ASCEND-studien är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas II/III-multicenterstudie med upprepad dos på vuxna patienter med ASMD typ A/B och B. Totalt randomiserades 36 patienter varav hälften fick Xenpozyme och hälften placebo. Behandlingen gavs i båda grupperna som en intravenös infusion en gång varannan vecka. Patienter som fick Xenpozyme titrerades upp från 0,1 mg/kg till en måldos på 3 mg/kg. Studien delades in i 2 på varandra följande perioder: en randomiserad placebokontrollerad, dubbelblind primär analysperiod (PAP) som varade till vecka 52, följt av en förlängd behandlingsperiod (extended treatment period, ETP) i upp till 4 år. Patienter som randomiserats till placeboarmen i PAP övergick till aktiv behandling i ETP för att nå måldosen 3 mg/kg, medan patienter i den ursprungliga Xenpozyme-armen fortsatte behandlingen.

Patienter som inkluderades i studien hade en diffusionskapacitet för kolmonoxid i lungorna på  $(DL_{CO}) \leq 70\%$  av det förväntade normalvärdet, en mjältvolym  $\geq 6$  gånger normalt (MN) mätt med magnetisk resonanstomografi (MRT) och  $\geq 5$  i splenomegali-relaterad poäng (SRS). Totalt sett var demografi och sjukdom vid baslinjen likartade mellan de två behandlingsgrupperna. Patienternas medianålder var 30 år (intervall: 18–66 år). Den genomsnittliga åldern (standardavvikelse, SD) vid ASMD-diagnos var 18 (18,4) år. Vid baslinjen sågs neurologiska manifestationer hos 9 av 36 vuxna patienter (25 %), vilket överensstämmer med en klinisk diagnos på ASMD typ A/B. De kvarvarande 27 patienterna hade en klinisk diagnos som överensstämmer med ASMD typ B.

Denna studie inkluderade 2 separata primära effektmått: den procentuella förändringen i  $DL_{CO}$  (% av förväntat normalvärde) och mjältvolym (i MN), mätt med MRT, från baslinjen till vecka 52. Sekundära effektmått inkluderade den procentuella förändringen i levervolym (i MN) och trombocytantal från utgångsvärdet till vecka 52. Även farmakodynamiska parametrar (nivåer av ceramider och lysosfingomyelin [en deacylerad form av sfingomyelinas]) utvärderades.

Förbättring av genomsnittlig procentuell förändring i % förväntad  $DL_{CO}$  ( $p = 0,0004$ ) och mjältvolym ( $p < 0,0001$ ) samt i genomsnittlig levervolym ( $p < 0,0001$ ) och trombocytantal ( $p = 0,0185$ ) observerades i Xenpozyme-gruppen jämfört med placebogruppen under den 52 veckor långa primära analysperioden. En signifikant förbättring av den genomsnittliga procentuella förändringen i % förväntad  $DL_{CO}$ , mjältvolym, levervolym och trombocytantal noterades vid den första bedömningen av effektmåttet efter dos, vecka 26 av behandlingen. Resultaten av PAP vid vecka 52 presenteras i tabell 6.

**Tabell 5: Medelvärden (standardavvikelse, SD) för effektmått vid baslinjen och minstakvadrat-medelvärde (LS) av procentuell förändring (SE) från baslinjen till vecka 52**

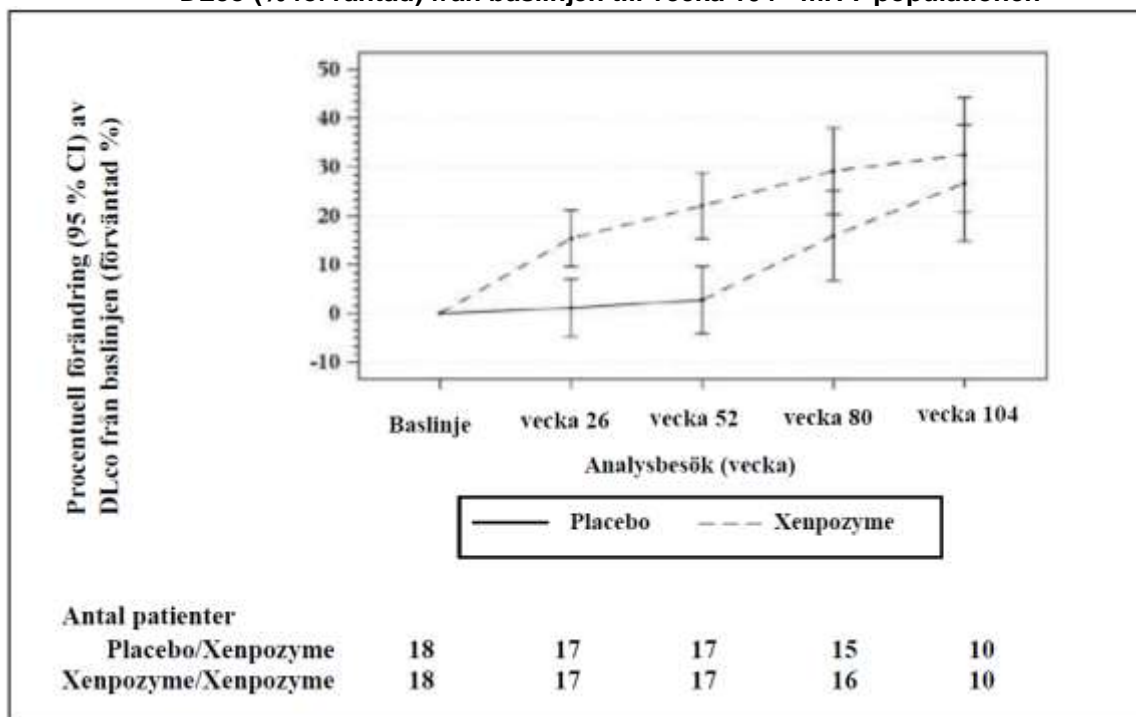
	Placebo (n=18)	Xenpozyme (n=18)	Skillnad [95% CI]	p-värde*
<b>Primära effektmått</b>				
Genomsnittlig % förväntad DLco vid baslinjen	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Procentuell förändring i % förväntad DLco från baslinjen till vecka 52	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3, 28,7]	0,0004
Genomsnittlig mjältvolym (MN) vid baslinjen	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Procentuell förändring i mjältvolymen från baslinjen till vecka 52	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1, -32,8]	<0,0001
<b>Sekundära effektmått</b>				
Genomsnittlig levervolym (MN) vid baslinjen	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Procentuell förändring i levervolym från baslinje till vecka 52	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9, -19,3]	<0,0001
Genomsnittligt antal trombocyter (10 <sup>9</sup> /l) vid baslinjen	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Procentuell förändring i trombocytantal från baslinje till vecka 52	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6, 26,1]	0,0185

\*Statistiskt signifikant efter multiplicitetsjustering

Vidare minskade lysosfingomyelin som är väsentligt förhöjt i plasma hos ASMD-patienter signifikant, vilket återspeglar minskning av sfingomyelin i vävnad. Minstakvadrat-medelvärdet för procentuell förändring från baslinjen till vecka 52 (SE) i plasmalysosfingomyelinnivån före infusion var 77,7 % (3,9) i Xenpozyme-gruppen jämfört med 5,0 % (4,2) i placebogrupper. Nivån av sfingomyelin i levern, enligt histopatologi, minskade med 92,0 % (SE: 8,1) från baslinjen till vecka 52 i Xenpozyme-gruppen (jämfört med +10,3 % (SE: 7,8) i placebogrupper).

Sjutton av 18 patienter som tidigare fick placebo och 18 av 18 patienter som tidigare fick Xenpozyme i 52 veckor (PAP) påbörjade eller fortsatte behandlingen med Xenpozyme i upp till 4 år. Varaktiga effekter av Xenpozyme på effektmått upp till vecka 104 presenteras i bild 1 och 2 och tabell 7.

**Bild 1: Kurva över minstakvadrat-medelvärden (95 % CI) för procentuell förändring av DLco (% förväntad) från baslinjen till vecka 104 - mITT-populationen**

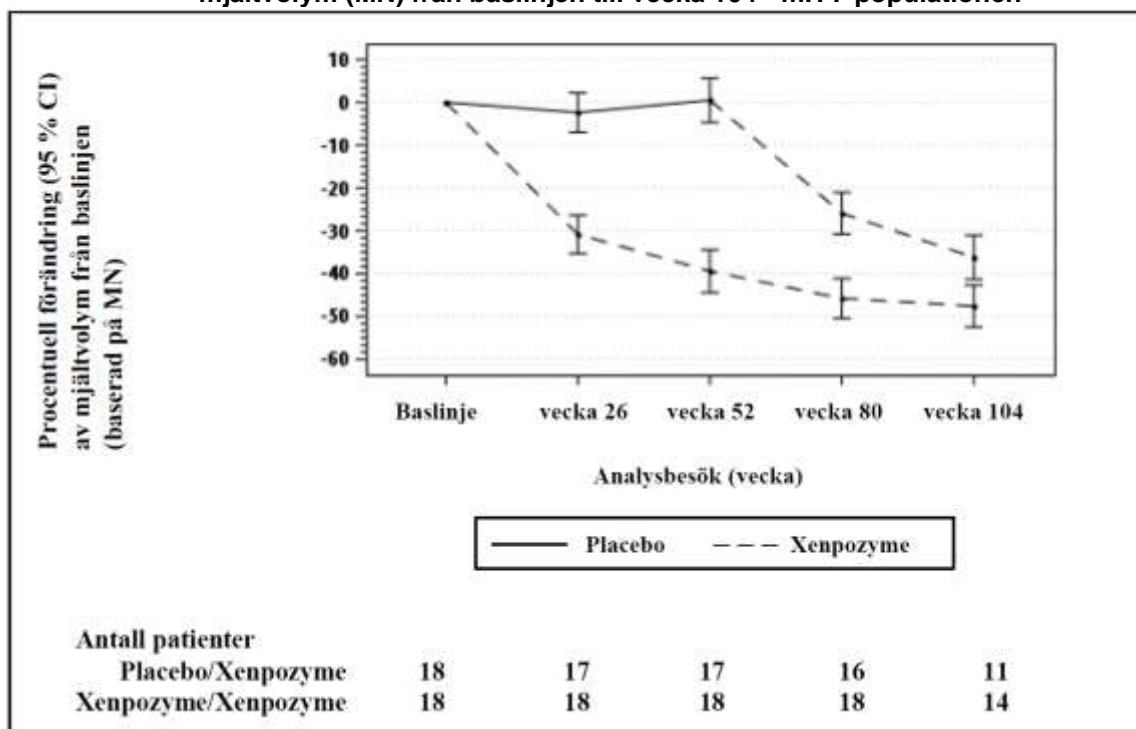


De vertikala staplarna representerar de 95 %-iga konfidensintervallen (CI) för minstakvadrat-medelvärdena.

Minstakvadrat-medelvärden och 95 %-iga konfidensintervall baseras på en kombinerad modell för upprepade åtgärder, med data fram till vecka 104.

Patienter i placebo/Xenpozyme-gruppen fick placebo upp till vecka 52 och bytte därefter till Xenpozyme.

**Bild 2: Kurva över minstakvadrat-medelvärden (95 % CI) för procentuell förändring av mjältvolym (MN) från baslinjen till vecka 104 - mITT-populationen**



De vertikala staplarna representerar de 95 %-iga konfidensintervallen för minstakvadrat-medelvärdena.

Minstakvadrat-medelvärden och 95 %-iga konfidensintervall baseras på en kombinerad modell för upprepade åtgärder, med data fram till vecka 104.

Patienter i placebo/Xenpozyme-gruppen fick placebo upp till vecka 52 och bytte därefter till Xenpozyme.

**Tabell 6: Minstakvadrat-medelvärde för procentuell förändring (SE) från baslinjen till vecka 104 för levervolym (MN) och trombocytantal ( $10^9/l$ ) hos patienter som behandlades med Xenpozyme i 104 veckor**

	Tidigare olipudas alfa-grupp	
	Vecka 52 (ETP-start)	Vecka 104
N	17	14
Procentuell förändring i levervolym (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Procentuell förändring i trombocytantal (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: antal patienter

#### *Förlängningsstudie på vuxna patienter*

Fem vuxna patienter som deltog i en öppen dosupptrappingsstudie på ASMD-patienter fortsatte behandlingen i en öppen förlängningsstudie och fick Xenpozyme i upp till > 7 år.

Varaktiga förbättringar av % förväntad DLco, mjält- och levervolym och trombocytantal, jämfört med baslinjen, noterades hos vuxna under studien (se tabell 8).

**Tabell 7: Medelvärde för procentuell förändring (SD) från baslinjen till månad 78 i effektivitetsparametrar**

	Månad 78 (N=5)
Procentuell förändring i % förväntad DLco (SD)	55,3 % (48,1)
Procentuell förändring i mjältvolym (SD)	-59,5 % (4,7)
Procentuell förändring i levervolym (SD)	-43,7 % (16,7)
Procentuell förändring i trombocytantal (SD)	38,5 % (14,7)

N: antal patienter

#### *Pediatrik population*

ASCEND-Peds-studien (klinisk fas I/II-studie) är en öppen multicenterstudie med upprepade dosering för att utvärdera säkerheten och tolerabiliteten hos Xenpozyme administrerat i 64 veckor hos pediatrika patienter i åldern <18 år med ASMD (typ A/B och B). Effektmått relaterade till organomegali-, lung- och leverfunktioner och linjär tillväxt utvärderades vid vecka 52.

Totalt 20 patienter (4 ungdomar från 12 till < 18 år, 9 barn från 6 till < 12 år och 7 spädbarn/barn < 6 år) titrerades upp med Xenpozyme via ett dosupptrappingschema från 0,03 mg/kg till en måldos på 3 mg/kg. Behandlingen gavs som en intravenös infusion en gång varannan vecka i upp till 64 veckor. Patienterna som inkluderades i studien hade en mjältvolym  $\geq 5$  MN mätt med MRT. Patienterna fördelades över alla åldrar från 1,5 till 17,5 år, jämnt fördelat mellan könen. Den genomsnittliga åldern (SD) vid ASMD-diagnos var 2,5 (2,5) år. Vid baslinjen sågs neurologiska manifestationer hos 8 av 20 pediatrika patienter (40 %), vilket överensstämmer med en klinisk diagnos på ASMD typ A/B. De kvarvarande 12 patienterna hade en klinisk diagnos som överensstämmer med ASMD typ B.

Behandling med Xenozyme resulterade i förbättringar i genomsnittlig procentuell förändring av % förväntad DLco- och levervolym, trombocytantal och linjär tillväxtprogression (mätt med Z-poäng för längd) vid vecka 52 jämfört med baslinjen (se tabell 9).

**Tabell 9: Medelvärden (SD) för effektmått samt minstakvadrat-medelvärden (SE) för dess förändring från baslinjen till vecka 52 (alla åldersgrupper)**

	Baslinjevärde (n=20)	Vecka 52 (n=20)
Genomsnittlig % förväntad DLco (SD)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
Procentuell förändring i % förväntad DLco*		32,9 (8,3)
95% CI		13,4, 52,5
Genomsnittlig mjältvolym (MN) (SD)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Procentuell förändring i mjältvolym (i MN)		-49,2 (2,0)
95% CI		-53,4, -45,0
Genomsnittlig levervolym (MN) (SD)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Procentuell förändring i levervolym (i MN)		-40,6 (1,7)
95% CI		-44,1, -37,1
Genomsnittligt antal trombocyter (10 <sup>9</sup> /L) (SD)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Procentuell förändring i antalet trombocyter		34,0 (7,6)
95% CI		17,9, 50,1
Genomsnittlig Z-poäng för längd (SD)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Förändring av Z-poäng för längd*		0,6 (0,4)
95% CI		(0,38, 0,73)

\*DLco utvärderades hos 9 pediatrika patienter i åldern  $\geq 5$  år som kunde utföra testet, förändringen i Z-poäng för längd utvärderades hos 19 pediatrika patienter.

Ytterligare minskade minstakvadrat-medelvärdet för plasmaceramidnivåerna före infusionen med 57 % (SE: 5,1) och lysosfingomyelinnivåerna med 87,2 % (SE: 1,3) jämfört med baslinjen efter 52 veckors behandling.

Effekterna av Xenpozyme på mjält- och levervolym, blodplättar och Z-poäng för längd var likartade i alla pediatrika åldersgrupper som ingick i studien.

#### *Förlängningsstudie på pediatrika patienter*

Tjugo pediatrika patienter som deltog i ASCEND-Peds-studien fortsatte behandlingen i en öppen förlängningsstudie och fick Xenpozyme i upp till > 5 år.

Varaktiga förbättringar av effektivitetsparametrarna (% förväntad DLco, mjält- och levervolym, trombocytantal, Z-poäng för längd och benålder) noterades hos pediatrika patienter under studien upp till månad 48 (se tabell 10).

**Tabell 8: Medelvärde för procentuell förändring eller förändring (SD) från baslinjen till månad 48 (alla åldersgrupper) i effektivitetsparametrar**

	Månad 48
N	5
Procentuell förändring i % förväntad DLco (SD)	60,3 (58,5)
N	7
Procentuell förändring i mjältvolym (SD)	-69,1 (4,1)
N	7
Procentuell förändring i levervolym (SD)	-55,4 (11,0)
N	5
Procentuell förändring i trombocytantal (SD)	35,8 (42,4)
N	5
Förändring i Z-poäng för längd (SD)	2,3 (0,8)
N	7
Förändring i benålder (månader) (SD)	18,5 (19,0)

N: antal patienter



Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Xenpozyme för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av surt sfingomyelinase-brist (se information om pediatrik användning i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken för olipudas alfa utvärderades i 49 vuxna ASMD-patienter från alla kliniska studier som fick enstaka eller flera behandlingar. Vid dosen på 3 mg/kg som administreras en gång varannan vecka var genomsnittlig (procentuell variationskoefficient, CV%) maximal koncentration ( $C_{max}$ ) och ytan under koncentrationstidskurvan under ett doseringsintervall ( $AUC_{0-\tau}$ ) vid steady-state 30,2 µg/ml (17 %) respektive 607 µg, h/ml (20 %).

### Absorption

Det sker ingen absorption eftersom Xenpozyme administreras intravenöst.

### Distribution

Den uppskattade genomsnittliga distributionsvolymen (CV%) för olipudas alfa är 13,1 liter (18 %).

### Metabolism

Olipudas alfa är ett rekombinant humant enzym och förväntas elimineras genom proteolytisk nedbrytning till små peptider och aminosyror.

### Eliminering

Genomsnittligt clearance (CV%) av olipudas alfa är 0,331 liter/timme (22 %). Genomsnittliga halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) varierade från 31,9 till 37,6 timmar.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Olipudas alfa uppvisade linjär farmakokinetik över dosintervallet 0,03 till 3 mg/kg. Efter en dosupptrappning från 0,1 till underhållsdosen på 3 mg/kg administrerad en gång varannan vecka förekom minimal ackumulering av olipudas alfa i plasma.

### Särskilda populationer

Det sågs inga kliniskt relevanta skillnader i olipudas alfas farmakokinetik baserat på kön. En populationsfarmakokinetisk analys indikerade att exponeringen hos asiater (n=2) och andra etniska grupper (n=2) ligger inom exponeringsområdet som observerats hos kaukasiska patienter.

### Äldre ( $\geq 65$ år)

En populationsfarmakokinetisk analys indikerade inte någon skillnad i exponeringen hos äldre (enbart 2 patienter mellan 65 och 75 år inkluderades i kliniska studier med Xenpozyme).

### Pediatrik population

Farmakokinetik för olipudas alfa utvärderades hos 20 pediatrika patienter inklusive 4 ungdomar, 9 barn och 7 barn/spädbarn (tabell 11). Exponering av olipudas alfa- var lägre hos pediatrika patienter jämfört med hos vuxna patienter. Dessa skillnader ansågs dock inte vara kliniskt relevanta.

**Tabell 11: Medelvärde (CV%) för olipudas alfa farmakokinetiska-värden efter administrering av 3 mg/kg varannan vecka till ungdomar, barn och spädbarn med ASMD**

Åldersgrupp	Ålder (år)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-τ</sub> (µg.tim/ml)
Ungdomar (n=4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Barn (n=9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Barn/Spädbarn (n=7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Beskrivande statistik representerar post hoc-uppskattningar av steady-state exponering med hjälp av populationsfarmakokinetiska analyser.

AUC<sub>0-τ</sub>: area under plasmakoncentrationen jämfört med tidskurvan över ett doseringsintervall.

C<sub>max</sub>: maximal plasmakoncentration. n: totalt antal patienter.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Olipudas alfa är ett rekombinant protein och förväntas elimineras genom proteolytisk nedbrytning. Nedsatt leverfunktion förväntas därför inte påverka farmakokinetiken hos olipudas alfa.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Fyra patienter (11,1 %) med lätt nedsatt njurfunktion ( $60 \text{ ml/min} \leq \text{kreatininclearance} < 90 \text{ ml/min}$ ) inkluderades i ASCEND-studien. Det sågs inga kliniskt relevanta skillnader i olipudas alfa farmakokinetik hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Effekten på farmakokinetiken hos olipudas alfa vid måttlig till svårt nedsatt njurfunktion är inte känd. Olipudas alfa förväntas inte elimineras genom renal utsöndring. Nedsatt njurfunktion förväntas därför inte påverka farmakokinetiken hos olipudas alfa.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke-kliniska data visade inga särskilda risker för människa avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och reproduktionseffekter utförda på djur (möss, råttor, kaniner, hundar och apor) vid dosnivåer 10 gånger den högsta rekommenderade dosen för människa. Inga studier för att utvärdera den mutagena och karcinogena potentialen av olipudas alfa har utförts.

Hos surt sfingomyelinase knock-out (ASMKO) -möss (en sjukdomsmodell för ASMD) observerades dödlighet efter engångsdoser av olipudas alfa  $\geq 3,3$  gånger högre än den högsta rekommenderade dosen för människa administrerad som en intravenös bolusinjektion. Upprepade dosstudier visar dock att administrering av olipudas alfa via en dosupptrappning inte resulterade i sammansatt mortalitet och minskade svårighetsgraden av andra toxicitetsfynd upp till den högsta testade dosen på 10 gånger den högsta rekommenderade dosen för människa.

En ökad incidens av exencefali observerades när dräktiga möss behandlades dagligen med olipudas alfa vid exponeringsnivåer jämförbara med exponeringen hos människa vid rekommenderad terapeutisk underhållsdos och frekvens. Denna incidens var något högre än historiska kontrolldata. Relevansen av denna observation för människa är okänd. Den dagliga intravenösa administreringen av olipudas alfa till dräktiga kaniner resulterade inte i fostermissbildningar eller -variationer vid exponering som signifikant överskrider exponeringen hos människa vid rekommenderad terapeutisk underhållsdos och frekvens.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

L-metionin  
Dibasisk natriumfosfatheptahydrat  
Monobasisk natriumfosfatmonohydrat  
Sackaros

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Oöppnad injektionsflaska

48 månader

#### Rekonstituerat läkemedel

Efter rekonstitution med sterilt vatten för injektion har kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk hållbarhet under användning visats upp till 24 timmar i kylskåp (2 °C–8 °C) eller 12 timmar i rumstemperatur (upp till 25 °C).

Ur en mikrobiologisk synpunkt ska det rekonstituerade läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används till spädning omedelbart, är lagringstiden och lagringsförhållanden före spädning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C eller 12 timmar i rumstemperatur (upp till 25 °C).

#### Utspätt läkemedel

Efter spädning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion har kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk hållbarhet visats mellan 0,1 mg/ml och 3,5 mg/ml under 24 timmar i kylskåp (2 °C–8 °C) och under 12 timmar (inklusive infusionstiden) i rumstemperatur (upp till 25 °C).

Ur en mikrobiologisk synpunkt ska utspätt läkemedel användas omedelbart. Om det inte används omedelbart efter spädning är lagringstider och förhållanden efter spädning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C följt av 12 timmar (inklusive infusionstiden) i rumstemperatur (upp till 25 °C).

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution och spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning i injektionsflaska (typ I glas) med lyofiliserad propp av silikoniserad klorbutyl-elastomer, och en aluminiumförsegling med ett flip-off lock av plast.

Varje förpackning innehåller 1, 5, 10 eller 25 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Injektionsflaskan är endast för engångsbruk.

Infusioner ska ges stegvis, helst med hjälp av en infusionspump.

### Beredning av doseringslösningen

Pulvret till koncentrat till infusionslösning måste beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor, spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion och sedan administreras genom intravenös infusion.

Rekonstitutions- och utspädningsstegen måste genomföras under aseptiska förhållanden.

Filtreringsanordningar ska inte användas vid något tillfälle under beredningen av infusionslösningen.

Undvik skumbildning under rekonstitution och spädning.

- 1) Bestäm antalet injektionsflaskor som ska rekonstitueras baserat på den enskilda patientens vikt och föreskriven dos.  
 $\text{Patientens vikt (kg)} \times \text{dos (mg/kg)} = \text{patientens dos (i mg)}$ . Patientens dos (i mg) dividerat med 20 mg/injektionsflaska = antal injektionsflaskor som ska rekonstitueras. Om antalet injektionsflaskor innehåller en bråkdel, avrunda uppåt till närmaste heltal.
- 2) Ta fram önskat antal injektionsflaskor från kylskåpet och ställ åt sidan i cirka 20 till 30 minuter tills de uppnår rumstemperatur.
- 3) Rekonstituera varje injektionsflaska genom att långsamt och droppvis injicera 5,1 ml sterilt vatten för injektionsvätskor mot insidan av injektionsflaskan.
- 4) Luta och rulla varje injektionsflaska försiktigt. Varje injektionsflaska ger en 4 mg/ml klar, färglös lösning.
- 5) Inspektera visuellt den rekonstituerade lösningen i injektionsflaskan efter partiklar och missfärgning. Lösningen av Xenpozyme ska vara klar och färglös. Injektionsflaskor som uppvisar partiklar eller missfärgning ska inte användas.
- 6) Dra ur den volym av rekonstituerad lösning, motsvarande den föreskrivna dosen, från lämpligt antal injektionsflaskor och späd med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion i en spruta eller infusionspåse beroende på infusionsvolymen (se tabell 12 för rekommenderad total infusionsvolym baserat på patientens ålder och/eller vikt).

**Tabell 12 – Rekommenderade infusionsvolymer**

	Kroppsvikt $\geq 3$ kg till <10 kg	Kroppsvikt $\geq 10$ kg till <20 kg	Kroppsvikt $\geq 20$ kg (pediatriska patienter <18 år)	Vuxna patienter ( $\geq 18$ år)
Dos (mg/kg)	Total infusionsvolym (ml)	Total infusionsvolym (ml)	Total infusionsvolym (ml)	Total infusionsvolym (ml)
0,03	Volymen varierar beroende på kroppsvikt	Volymen varierar beroende på kroppsvikt	5	Ej relevant
0,1	Volymen varierar beroende på kroppsvikt	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

- För varierande slutliga infusionsvolymer baserat på kroppsvikt hos pediatriska patienter (se tabell 12):
  - Förbered en infusionslösning på 0,1 mg/ml genom att tillsätta 0,25 ml (1 mg) av den rekonstituerade lösningen beredd i steg 3 och 9,75 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion i en tom injektionsspruta som rymmer 10 ml.
  - Beräkna den volym (ml) som krävs för att uppnå patientens dos (mg).  
 Exempel: 0,3 mg dividerat med 0,1 mg/ml = 3 ml

- Utspädningsinstruktioner för  $5 \text{ ml} \leq \text{total volym} \leq 20 \text{ ml}$  med en injektionsspruta:
  - Injicera långsamt den nödvändiga volymen av den rekonstituerade lösningen mot insidan av den tomma injektionssprutan.
  - Tillsätt långsamt tillräcklig mängd natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion som behövs för att erhålla den erforderliga totala infusionsvolymen (undvik skumbildning i injektionssprutan).
- Utspädningsinstruktioner för en total volym  $\geq 50 \text{ ml}$  för en infusionspåse:
  - Tom infusionspåse:
    - Injicera långsamt den nödvändiga volymen av den rekonstituerade lösningen från steg 3) i en steril infusionspåse av lämplig storlek.
    - Tillsätt långsamt tillräcklig mängd natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion som behövs för att erhålla den erforderliga totala infusionsvolymen (undvik skumbildning i infusionspåsen)
  - Förfylld infusionspåse:
    - Dra ur den volym som behövs från vald infusionspåse förfylld med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, för att erhålla en slutlig volym enligt tabell 12.
    - Tillsätt långsamt den nödvändiga volymen av rekonstituerad lösning från steg 3) i infusionspåsen (undvik skumbildning i infusionspåsen).
- 7) Vänd försiktigt på injektionssprutan eller infusionspåsen för att blanda innehållet. Skaka inte. Eftersom detta är en proteinlösning uppstår ibland lätt flockning (beskrivs som tunna genomskinliga fibrer) efter utspädning.
- 8) Den utspädda lösningen måste filtreras genom ett  $0,2 \mu\text{m}$  in-linepartikelfilter med lågproteinbindning under administrering.
- 9) När infusionen är klar ska infusionsslangen spolras med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) för injektion med samma infusionshastighet som den som användes vid den sista delen av infusionen.

### Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu><, och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

Patheon Biologics  
4766 LaGuardia Drive  
Saint Louis  
Missouri  
63134  
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Genzyme Ireland Limited  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.



- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lanseringen av Xenpozyme i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om utbildningsmaterialets innehåll och format, inklusive kommunikationskanaler, distributionsformer och andra aspekter av materialet.

Utbildningsmaterialet syftar till att minimera specifika säkerhetsproblem.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsstat där Xenpozyme marknadsförs har all hälso- och sjukvårdspersonal och patienter/vårdare som förväntas förskriva, hantera, använda Xenpozyme tillgång till/får följande utbildningsbudskap som kommer spridas genom yrkesorganisationer:

- Utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal
- Utbildningsmaterial till patienter/vårdare

1. Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal:

1.1. Guide till hälso- och sjukvårdspersonal vid infusion i hemmet, sjuksköterskor inkluderade: Guiden till hälso- och sjukvårdspersonal innehåller följande nyckelelement:

- På förstasidan finns kontaktinformation till den förskrivande/behandlande läkaren/enheten som kan nås när som helst.
- Påminnelse om att läsa produktresumén innan behandlingen påbörjas.
- För att säkerställa medvetenheten om risken för immunogenicitet, dess övervakning och hantering, innehåller guiden följande:
  - Krav för att hälso- och sjukvårdspersonal/sjuksköterskor som ger infusionen hemma ska utbildas för akutbehandling och ha återupplivningsutrustning klar innan behandlingen påbörjas.
  - Information om tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner (IAR), svår överkänslighetsreaktion eller anafylaxi och rekommenderade åtgärder för behandling av biverkningar, om sådana uppstår.
  - Påminnelse om att endast ge underhållsdoser (mg/kg) enligt den behandlande/förskrivande läkarens ordination.
- Instruktioner om att kontakta den förskrivande/behandlande läkaren om patienten upplever tecken/symtom på IAR, överkänslighet, anafylaxi eller om en eller flera infusioner missas eller försenas.
- Medicinsk bedömning av patienten före administrering av infusionen hemma.
- Kraven för och organiseringen av heminfusion, inklusive utrustning, förbehandling och nödbehandling.
- Information och instruktioner om beredning, rekonstituering, spädning och administrering av läkemedlet för att förebygga risken för medicineringsfel.
- En beräkningsmall för beredning av infusionslösningen baserat på den förskrivna underhållsdosen och patientens vikt med instruktioner för registrering av beräkningen och infusionsdatumet.
- Beräkningsmallen kan användas som bas för registrering av infusionsuppgifter i patientjournalen
- Påminnelse om att kolla om ytterligare utrustning behövs.

2. Utbildningsmaterial till patienten:

2.1 Patientkort till patienter/vårdare

Patientkortet inkluderar följande element:

- Instruktioner till patienter/vårdare om att uppsöka akut läkarvård om några tecken och symtom på IAR, allvarlig överkänslighet eller anafylaxi som anges på kortet uppträder eller förvärras under och efter infusionen och rapportera händelsen till den behandlande/förskrivande läkaren.

- Kontaktinformation till den förskrivande/behandlande läkaren/enheten som kan nås när som helst.
- Påminnelse till fertila kvinnor om att diskutera behovet av preventivmetoder med den förskrivande/behandlande läkaren.
- Påminnelse till fertila kvinnor att kontakta sin förskrivande/behandlande läkare om de tror att de kan vara gravida eller planerar en graviditet.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELETS NAMN

Xenpozyme 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
olipudas alfa

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 20 mg olipudas alfa.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även:

L-metionin

Dibasisk natriumfosfatheptahydrat

Monobasisk natriumfosfatmonohydrat

Sackaros

Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska

5 injektionsflaskor

10 injektionsflaskor

25 injektionsflaskor

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning efter blandning och spädning.

För ytterligare information, skanna QR kod eller besök [www.xenpozyme.info.sanofi](http://www.xenpozyme.info.sanofi)

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Används omedelbart efter spädning.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1659/001 1 injektionsflaska  
EU/1/22/1659/002 5 injektionsflaskor  
EU/1/22/1659/003 10 injektionsflaskor  
EU/1/22/1659/004 25 injektionsflaskor

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

TVÅDIMENSIONELL streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Xenpozyme 20 mg pulver till koncentrat  
olipudas alfa  
i.v. användning efter rekonstituering och spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

20 mg

**6. ÖVRIGT**

Genzyme Europe B.V.-NL



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Xenpozyme 20 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning olipudas alfa**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Xenpozyme är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Xenpozyme
3. Hur du ges Xenpozyme
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xenpozyme ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Xenpozyme är och vad det används för**

##### **Vad Xenpozyme är**

Xenpozyme innehåller ett enzym som kallas olipudas alfa.

##### **Vad Xenpozyme används för**

Xenpozyme används för behandling av en nedärvd sjukdom kallad surt sfingomyelinas-brist (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD). Det används för barn och vuxna med ASMD typ A/B eller typ B för behandling av tecken och symtom på ASMD som inte påverkar hjärnan.

##### **Hur Xenpozyme verkar**

Patienter med ASMD saknar en ordentlig version av enzymet surt sfingomyelinas. Detta leder till en ansamling av en substans kallad sfingomyelin som orsakar skador i organ såsom mjälten, levern, hjärtat, lungorna och blodet. Olipudas alfa verkar på samma sätt som det naturliga enzymet och fungerar som en ersättare genom att minska ansamlingen av sfingomyelin i organen och behandla tecknen och symtomen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Xenpozyme**

##### **Använd inte Xenpozyme:**

- Om du haft livshotande allergiska (anafylaktiska) reaktioner mot olipudas alfa (se avsnitt Varningar och försiktighet nedan) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

### **Varningar och försiktighet**

Du kan få biverkningar orsakade av läkemedelsinfusionen (dropp) s.k. infusionsrelaterade reaktioner. Dessa kan uppstå under tiden du får Xenpozyme eller inom 24 timmar efter infusionen.

Biverkningarna kan vara allergiska reaktioner (se avsnitt 4) och symtom som huvudvärk, upphöjda, kliande utslag (nässelutslag), feber, illamående, kräkningar och kliande hud.

**Tala omedelbart om för din läkare** om du tror att du har en infusionsrelaterad reaktion.

Om du får en allvarlig allergisk reaktion under infusionen kommer din läkare att avbryta infusionen och ge lämplig medicinsk behandling. Din läkare bedömer riskerna och fördelarna med att ge dig ytterligare doser av Xenpozyme.

Om du har en lindrig eller måttlig infusionsrelaterad reaktion kan din läkare eller sjuksköterska tillfälligt avbryta infusionen, sänka infusionshastigheten och/eller minska dosen.

Din läkare kan också ge (eller redan har gett) dig andra läkemedel för att förebygga eller behandla allergiska reaktioner.

Din läkare kommer att ta blodprover för att kontrollera hur bra din lever fungerar (genom att mäta nivån av leverenzym) innan behandlingen påbörjas och sedan med jämna mellanrum då doserna justeras (se avsnitt 3).

### **Andra läkemedel och Xenpozyme**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du använder detta läkemedel.

Det finns ingen erfarenhet av användning av Xenpozyme hos gravida kvinnor. Xenpozyme kan vara skadligt för ofödda barn om det används under graviditet. Xenpozyme ska endast användas under graviditeten om det är absolut nödvändigt. Kvinnor som kan bli gravida ska använda preventivmedel medan de använder Xenpozyme.

Det är inte känt om Xenpozyme passerar över i bröstmjolk. Tala om för din läkare om du ammar eller planerar att amma. Din läkare hjälper dig att besluta om du ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Xenpozyme efter att ha tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med Xenpozyme för kvinnan.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Xenpozyme kan ha en mindre inverkan på förmågan att köra bil och använda maskiner eftersom du kan få lågt blodtryck (som kan få dig att känna dig svimfärdig).

### **Xenpozyme innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller 3,02 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 0,15 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna eller ungdomar och  $\leq 0,38$  % av det högsta godkända dagliga intaget av natrium hos barn under 16 år.

## **3. Hur du ges Xenpozyme**

Xenpozyme kommer att ges som dropp (infusion) under övervakning av sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av ASMD eller andra metabola sjukdomar.

Dosen du får baseras på din kroppsvikt och kommer att ges till dig varannan vecka. Behandlingen påbörjas med en låg dos av läkemedlet, som gradvis ökas.

Infusion varar vanligtvis cirka 3 till 4 timmar men kan vara kortare eller längre beroende på din läkares bedömning. Den kan vara kortare under perioden då din dos ökas.

### Vuxna

Den rekommenderade startdosen av Xenpozyme är 0,1 mg per kg kroppsvikt. Dosen ökas enligt planen med varje efterföljande dos tills den rekommenderade dosen 3 mg per kg kroppsvikt varannan vecka uppnås. Det tar vanligtvis upp till 14 veckor att nå den rekommenderade dosen men kan vara längre beroende på din läkares bedömning.

### Barn

Den rekommenderade startdosen av Xenpozyme är 0,03 mg per kg kroppsvikt. De efterföljande doserna ökas enligt planen till den rekommenderade dosen 3 mg per kg kroppsvikt varannan vecka. Det tar vanligtvis upp till 16 veckor att nå den rekommenderade dosen men kan vara längre beroende på din läkares bedömning.

### Infusion i hemmet

Om du har en stabil dos och tolererar dina infusioner väl kan din läkare överväga infusion av Xenpozyme i hemmet. Beslut att flytta infusionen till hemmet fattas efter utvärdering och rekommendation av din läkare. Om du får några biverkningar under infusion av Xenpozyme kan den person som ger dig infusionen i hemmet eventuellt avbryta infusionen och påbörja lämplig medicinsk behandling.

### Anvisning för korrekt användning

Xenpozyme ges som en intravenös infusion (dropp i en ven). Det tillhandahålls som ett pulver som blandas med sterilt vatten innan det ges.

### **Om du ges för stor mängd av Xenpozyme**

Tala omedelbart om det för din läkare, om du misstänker en förändring i din rutinmässiga infusion. Eftersom Xenpozyme administreras av hälso- och sjukvårdspersonal, är överdosering inte sannolikt.

### **Om du missar en infusion av Xenpozyme**

Det är viktigt att du får din infusion varannan vecka. En infusion anses missad om den inte ges inom 3 dagar från den planerade infusionen. Beroende på antalet missade doser kan din läkare behöva starta om från en lägre dos.

Kontakta din läkare omedelbart om du har missat en infusion eller inte kan närvara vid ett planerat behandlingstillfälle.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Infusionsrelaterade biverkningar har setts under tiden patienterna fick infusionen eller inom 24 timmar efter infusionen.

De allvarligaste biverkningarna kan innefatta plötsliga allvarliga allergiska reaktioner, upphöjda, kliande utslag (nässelutslag), utslag, ökade leverenzymmer och oregelbundna hjärtslag.

Tala omedelbart om för läkaren om du får en infusionsrelaterad biverkning eller en allergisk reaktion.

Om du får en reaktion av infusionen kan du få ytterligare läkemedel för att behandla eller hjälpa till att förhindra framtida reaktioner. Om infusionsreaktionen är allvarlig kan din läkare avbryta infusionen av Xenpozyme och börja ge lämplig medicinsk behandling.

### **Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)**

- Huvudvärk
- Feber – ökad kroppstemperatur
- Upphöjda, kliande utslag (nässelutslag)
- Illamående
- Kräkningar
- Buksmärta (magsmärta)
- Muskelvärk
- Kliande hud
- Ökade värden i blodprov för inflammation

### **Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)**

- Hudutslag (olika typer av hudutslag, ibland med klåda)
- Smärta i övre delen av magen
- Trötthet
- Onormalt blodprov för leverfunktion
- Diarré
- Hudrodnad
- Ledsmärta
- Ryggsmärta
- Frossa
- Andningssvårigheter
- Obehagskänsla i buken
- Värk i skelettet
- Smärta
- Lågt blodtryck
- Starka hjärtslag som kan vara snabba eller oregelbundna
- Snabba hjärtslag
- Leversmärta
- Allvarliga allergiska reaktioner
- Kraftig värmekänsla
- Irritation i halsen och struphuvudet
- Trånghet och svullnad i halsen
- Väsande andning
- Hudförändringar (såsom fasta förhöjda eller röda platta förändringar)
- Snabb svullnad under huden i områden som ansikte, hals, armar och ben som kan vara livshotande, om svullnaden i halsen blockerar luftvägarna
- Buksmärta
- Kliande eller röda ögon
- Ögonbesvär
- Svaghet
- Onormalt blodprov för inflammation
- Kateterrelaterade reaktioner, inklusive smärta, klåda och svullnad

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Xenpozyme ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Efter spädning rekommenderas omedelbar användning.

Om den rekonstituerade lösningen inte används omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) upp till 24 timmar eller i rumstemperatur (vid högst 25 °C) upp till 12 timmar.

Utspädd lösning kan förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) under 24 timmar följt av 12 timmar (inklusive infusionstid) vid rumstemperatur.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga läkare eller sjuksköterska hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är olipudas alfa. En injektionsflaska innehåller 20 mg olipudas alfa.

Övriga innehållsämnen är

- L-metionin
- Dibasisk natriumfosfatheptahydrat
- Monobasisk natriumfosfatmonohydrat
- Sackaros

se avsnitt 2 Xenpozyme innehåller natrium

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xenpozyme är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, i en injektionsflaska (20 mg/ injektionsflaska).

Pulvret är vitt till benvitt frystorkat pulver.

Efter beredning med sterilt vatten för injektionsvätskor är det en klar, färglös lösning. Lösningen måste spädas ytterligare innan infusion.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

#### Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

#### България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

#### Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

#### Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

#### Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel.: +36 1 505 0050

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800 536389

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats och på webbplatsen [www.xenpozym.info.sanofi](http://www.xenpozym.info.sanofi) eller genom att skanna QR-koden nedan (finns även på ytterkartongen) med en smartphone.

<plats för QR-kod>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

### Beredning av doseringslösningen

Pulvret till koncentratet till infusionslösning måste beredas med sterilt vatten för injektionsvätskor, spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion och sedan administreras genom intravenös infusion.

Rekonstitutions- och utspädningsstegen måste genomföras under aseptiska förhållanden.

Filtreringsanordningar ska inte användas vid något tillfälle under beredningen av infusionslösningen.

Undvik skumbildning under rekonstitution och spädning.

- 1) Bestäm antalet injektionsflaskor som ska rekonstitueras baserat på den enskilda patientens vikt och föreskriven dos.  
Patientens vikt (kg) × dos (mg/kg) = patientens dos (i mg). Patientens dos (i mg) dividerat med 20 mg/injektionsflaska = antal injektionsflaskor som ska rekonstitueras. Om antalet injektionsflaskor innehåller en bråkdel, avrunda uppåt till närmaste heltal.
- 2) Ta fram önskat antal injektionsflaskor från kylskåpet och ställ åt sidan i cirka 20 till 30 minuter tills de uppnår rumstemperatur.
- 3) Rekonstituera varje injektionsflaska genom att långsamt och droppvis injicera 5,1 ml sterilt vatten för injektionsvätskor mot insidan av injektionsflaskan.
- 4) Luta och rulla varje injektionsflaska försiktigt. Varje injektionsflaska ger en 4 mg/ml klar, färglös lösning.
- 5) Inspektera visuellt den rekonstituerade lösningen i injektionsflaskan efter partiklar och missfärgning. Lösningen av Xenpozyme ska vara klar och färglös. Injektionsflaskor som uppvisar partiklar eller missfärgning ska inte användas.
- 6) Dra ur den volym av rekonstituerad lösning, motsvarande den föreskrivna dosen, från lämpligt antal injektionsflaskor och späd med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion i en spruta eller infusionspåse beroende på infusionsvolymen (se tabell 1 för rekommenderad total infusionsvolym baserat på patientens ålder och/eller vikt).

Tabell 1 – Rekommenderade infusionsvolym

	Kroppsvikt ≥ 3 kg till < 10 kg	Kroppsvikt ≥ 10 kg till < 20 kg	Kroppsvikt ≥ 20 kg (pediatriska patienter < 18 år)	Vuxna patienter (≥ 18 år)
Dos (mg/kg)	Total infusionsvolym (ml)	Total infusionsvolym (ml)	Total infusionsvolym (ml)	Total infusionsvolym (ml)
0,03	Volymen varierar beroende på kroppsvikt	Volymen varierar beroende på kroppsvikt	5	Ej relevant
0,1	Volymen varierar beroende på kroppsvikt	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



- För varierande slutliga infusionsvolymen baserat på kroppsvikt hos pediatrika patienter (se tabell 1):
  - Förbered en infusionslösning på 0,1 mg/ml genom att tillsätta 0,25 ml (1 mg) av den rekonstituerade lösningen beredd i steg 3) och 9,75 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion i en tom injektionsspruta som rymmer 10 ml.
  - Beräkna den volym (ml) som krävs för att uppnå patientens dos (mg).  
Exempel: 0,3 mg dividerat med 0,1 mg/ml = 3 ml
- Utspädningsinstruktioner för  $5 \text{ ml} \leq \text{totala volymen} \leq 20 \text{ ml}$  med en injektionsspruta:
  - Injicera långsamt den nödvändiga volymen av den rekonstituerade lösningen mot insidan av den tomma injektionssprutan.
  - Tillsätt långsamt tillräcklig mängd natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion som behövs för att erhålla den erforderliga totala infusionsvolymen (undvik skumbildning i injektionssprutan).
- Utspädningsinstruktioner för en total volym  $\geq 50 \text{ ml}$  för en infusionspåse:
  - Tom infusionspåse:
    - Injicera långsamt den nödvändiga volymen av den rekonstituerade lösningen från steg 3) i en steril infusionspåse av lämplig storlek.
    - Tillsätt långsamt tillräcklig mängd natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion som behövs för att erhålla den erforderliga totala infusionsvolymen (undvik skumbildning i infusionspåsen)
  - Förfylld infusionspåse:
    - Dra ur normal volym av natriumkloridlösning från vald infusionspåse förfylld med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion, för att erhålla en slutlig volym enligt tabell 1.
    - Tillsätt långsamt den nödvändiga volymen av rekonstituerad lösning från steg 3) i infusionspåsen (undvik skumbildning i infusionspåsen).
- 7) Vänd försiktigt på injektionssprutan eller infusionspåsen för att blanda innehållet. Skaka inte. Eftersom detta är en proteinlösning uppstår ibland lätt flockning (beskrivs som tunna genomskinliga fibrer) efter utspädning.
- 8) Den utspädda lösningen måste filtreras genom ett 0,2  $\mu\text{m}$  in-linepartikelfilter med lågproteinbindning under administrering.
- 9) När infusionen är klar ska infusionsslangen spolras med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion med samma infusionshastighet som den som användes vid den sista delen av infusionen.