

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xenpozyme 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Xenpozyme 20 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xenpozyme 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Üks viaal sisaldab 4 mg alfaolipudaasi (*olipudasum alfa*)*.

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 0,60 mg naatriumi.

Xenpozyme 20 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
Üks viaal sisaldab 20 mg alfaolipudaasi (*olipudasum alfa*)*.

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 3,02 mg naatriumi.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 4 mg alfaolipudaasi ühe ml kohta. Iga viaali sisu tuleb enne kasutamist edasi lahjendada (vt lõik 6.6).

*Alfaolipudaas on rekombinantne inimese happeline sfingomüelinaas, mis on toodetud hiina hamstri munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakuliinis rekombinantse DNA-tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.
Valge kuni valkjalt lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xenpozyme on näidustatud A/B- või B-tüüpi happelise sfingomüelinaasi puudulikkuse (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) ensüümasendusraviks mitte-kesknärvisüsteemi ilmingutega lastel ja täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Xenpozyme'iga peab toimuma ASMD või teiste pärilike ainevahetushäirete ravile spetsialiseerunud arsti järelevalve all. Xenpozyme'i infusiooni peab manustama tervishoiutöötaja, kellele on kättesaadavad sobivad toetusravi vahendid võimalike raskete reaktsioonide, nagu tõsised süsteemsed ülitundlikkushäired, raviks.

Annustamine

Alfaolipudaasi vahendusel toimub organismi kogunenud sfingomüeliini (SM) kiire metabolism, mille käigus tekivad proinflammatoorsed laguproduktid, mis võivad indutseerida infusiooniga seotud reaktsioone ja/või mööduvat maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

Ravi Xenpozyme'iga tuleb alati alustada annuse eskaleerimise skeemi järgi (vt allpool), et minimeerida riski infusiooniga seotud reaktsioonide (sealhulgas ägeda faasi reaktsioonide) ja maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemise tekkeks. Üleannustamise riski vältimiseks (vt lõik 4.9) tuleb järgida kõiki annustamise ja manustamise (vt allpool) ning ettevalmistamise ja käsitlemise (vt lõik 6.6) juhiseid. Pange tähele, et annuse eskaleerimine on laste puhul täiskasvanutest erinev. Lisaks annuse eskaleerimise skeemile tuleb iga annuse manustamisel kasutada astmelist infusiooni kiirust (vt tabelid 3 ja 4).

Vahelejäänud annuste kohta vt samuti allpool. Patsientide kodust infusiooni tohib kaaluda alles pärast annuse eskaleerimisfaasi läbimist.

Xenpozyme'i annus põhineb patsientide, kelle kehamassi indeks (KMI) on ≤ 30 , tegelikul kehakaalul või patsientide, kelle KMI on > 30 , optimaalsel kehakaalul (vt lõik „Patsiendid, kelle KMI on > 30 “).

Täiskasvanud

Annuse eskaleerimise faas

Täiskasvanutel on Xenpozyme'i soovitatav algannus 0,1 mg/kg* (vt ka lisajuhiseid vahele jäänud annuste alalõigust), mida järk-järgult suurendatakse vastavalt annuse eskaleerimise skeemile, nagu näidatud tabelis 1:

Tabel 1. Annuse eskaleerimise skeem täiskasvanutel

Täiskasvanud patsiendid (≥ 18 -aastased)	
Esimene annus (0-nädala 1. päev)	0,1 mg/kg*
Teine annus (2. nädal)	0,3 mg/kg*
Kolmas annus (4. nädal)	0,3 mg/kg*
Neljas annus (6. nädal)	0,6 mg/kg*
Viies annus (8. nädal)	0,6 mg/kg*
Kuues annus (10. nädal)	1 mg/kg*
Seitsmes annus (12. nädal)	2 mg/kg*
Kaheksas annus (14. nädal)	3 mg/kg* (soovitatav säilitusannus)

*Patsientide, kelle KMI on ≤ 30 , puhul kasutatakse tegelikku kehakaalu. Patsientide, kelle KMI on > 30 , puhul kasutatakse optimaalset kehakaalu, nagu kirjeldatud allpool.

Säilitusfaas

Xenpozyme'i soovitatav säilitusannus on 3 mg/kg* iga 2 nädala järel.

* Patsientide, kelle KMI on ≤ 30 , puhul kasutatakse tegelikku kehakaalu. Patsientide, kelle KMI on > 30 , puhul kasutatakse optimaalset kehakaalu, nagu kirjeldatud allpool.

Lapsed

Annuse eskaleerimise faas

Lastel on Xenpozyme'i soovitatav annus 0,03 mg/kg*, mida suurendatakse järk-järgult vastavalt annuse eskaleerimise skeemile, nagu näidatud tabelis 2:

Tabel 2. Annuse eskaleerimise skeem lastel

Lapsed (0... < 18-aastased)	
Esimene annus (0-nädala 1. päev)	0,03 mg/kg*
Teine annus (2. nädal)	0,1 mg/kg*

Kolmas annus (4. nädal)	0,3 mg/kg*
Neljas annus (6. nädal)	0,3 mg/kg*
Viies annus (8. nädal)	0,6 mg/kg*
Kuues annus (10. nädal)	0,6 mg/kg*
Seitsmes annus (12. nädal)	1 mg/kg*
Kaheksas annus (14. nädal)	2 mg/kg*
Üheksas annus (16. nädal)	3 mg/kg* (soovitatav säilitusannus)

*Patsientide, kelle KMI on ≤ 30 , puhul kasutatakse tegelikku kehakaalu. Patsientide, kelle KMI on > 30 , puhul kasutatakse optimaalset kehakaalu, nagu kirjeldatud allpool.

Säilitusfaas

Xenpozyme'i soovitatav säilitusannus on 3 mg/kg* iga 2 nädala järel.

* Patsientide, kelle KMI on ≤ 30 , puhul kasutatakse tegelikku kehakaalu. Patsientide, kelle KMI on > 30 , puhul kasutatakse optimaalset kehakaalu, nagu kirjeldatud allpool.

Patsiendid, kelle KMI on > 30

Täiskasvanutel ja lastel kehamassi indeksiga (KMI) > 30 leitakse kehakaal, mida kasutada Xenpozyme'i annuse arvutamiseks, järgmisel meetodil (annuse eskaleerimise ja säilitusfaasis).
Annuse arvutamiseks kasutatav kehakaal (kg) = $30 \times (\text{tegelik pikkus m})^2$

Näide:

Patsiendi:

KMI on 38

kehakaal on 110 kg

pikkus on 1,7 m.

Manustatava annuse arvutamiseks kasutatakse kehakaalu, mis saadakse valemiga: $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Vahele jäänud annused

Annust peetakse vahelejäänuks, kui seda ei ole manustatud 3 päeva jooksul alates plaanipärasest kuupäevast. Kui Xenpozyme'i annus on vahele jäänud, tuleb niipea kui võimalik manustada järgmine annus, nagu kirjeldatud allpool. Seejärel tuleb manustamiskorrad plaanida iga 2 nädala järel alates viimasest manustamiskorrast.

Annuse eskaleerimise faasi ajal

- Kui vahele on jäänud 1 infusioon: manustada viimane talutav annus, enne kui jätkatakse annuse eskaleerimist vastavalt täiskasvanute skeemile (tabel 1) või laste skeemile (tabel 2).
- Kui vahele on jäänud 2 järjestikust infusiooni: manustada annus, mis on ühe annusetaseme võrra väiksem kui viimane talutav annus (kasutades minimaalset annust 0,3 mg/kg), enne kui jätkatakse annuse eskaleerimist vastavalt tabelile 1 või tabelile 2.
- Kui vahele on jäänud 3 või enam järjestikust infusiooni: annuse eskaleerimist tuleb taas alustada annusest 0,3 mg/kg vastavalt tabelile 1 või tabelile 2.

Järgmise plaanipärase infusiooni ajal pärast vahelejäänud annust tuleb juhul, kui manustatud annus on 0,3 või 0,6 mg/kg, manustada sama annust kahel korral, nagu näidatud tabelis 1 ja tabelis 2.

Säilitusfaasi ajal

- Kui vahele on jäänud 1 infusioon: tuleb manustada säilitusannus ja vastavalt raviskeemi kohandada.
- Kui vahele on jäänud 2 järjestikust infusiooni: tuleb manustada annus, mis on ühe astme võrra väiksem kui viimane talutav annus (st 2 mg/kg). Seejärel tuleb järgnevatel infusioonidel manustada säilitusannus (3 mg/kg) iga 2 nädala järel.
- Kui vahele on jäänud 3 või enam järjestikust infusiooni: annuse eskaleerimist tuleb taas alustada annusest 0,3 mg/kg vastavalt tabelile 1 või tabelile 2.

Transaminaaside aktiivsuse jälgimine

Transaminaaside (alaniini aminotransferaas [ALAT] ja aspartaadi aminotransferaas [ASAT]) aktiivsust tuleb mõõta enne ravi alustamist ja jälgida iga annuse eskaleerimise faasi ajal (vt lõik 4.4). Kui enne infusiooni on transaminaaside aktiivsus suurenenud üle ravieelse taseme ja > 2 korda üle normi ülempiiri (*upper limit normal*, ULN), võib Xenpozyme'i annust kohandada (korrata eelnevat annust või vähendada) või peatada ajutiselt ravi sõltuvalt transaminaaside aktiivsuse suurenemise astmest. Kui patsient vajab annuse kohandamist või ravi katkestamist, tuleb ravi taas alustamisel järgida annuse eskaleerimise skeemi, nagu kirjeldatud tabelis 1 täiskasvanute ja tabelis 2 laste puhul, ning soovitusi seoses vahele jäänud annustega (vt vahele jäänud annuste lõik).

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine üle 65-aastastel patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine maksakahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine neerukahjustusega patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Xenpozyme'i manustatakse ainult intravenoosselt. Infusioone tuleb manustada etapiviisiliselt, eelistatult infusioonipumba abil.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahus manustatakse intravenoosse infusioonina. Infusioonikiirust suurendatakse infusiooni käigus astmeliselt, tingimusel et ei ole tekkinud infusiooniga seotud reaktsioone (infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise korral vt lõik 4.4). Infusioonikiirus ja infusiooni kestus (+/- 5 min) igas infusiooni etapis on täpsustatud tabelis 3 ja tabelis 4.

Infusioonikiiruse määramisel tabelite 3 ja 4 järgi kasutage annusetaset annuse eskaleerimise skeemist, mis on esitatud kas tabelis 1 (täiskasvanud) või tabelis 2 (lapsed).

Tabel 3. Infusioonikiirus ja infusiooni kestus täiskasvanutel

Annus* (mg/kg)	Infusioonikiirus				Infusiooni ligikaudne kestus
	Infusiooni kestus				
	1. etapp	2. etapp	3. etapp	4. etapp	
0,1	20 ml/h 20 min	60 ml/h 15 min	NA	NA	35 min
0,3 kuni 3	3,33 ml/h 20 min	10 ml/h 20 min	20 ml/h 20 min	33,33 ml/h 160 min	220 min

h: tund; min: minut; NA: ei kohaldata (*not applicable*)

*Annusetase tabelis 1 esitatud annuse eskaleerimise skeemist

Tabel 4. Infusioonikiirus ja infusiooni kestus lastel

Annus* (mg/kg)	Infusioonikiirus Infusiooni kestus				Infusiooni ligikaudne kestus
	1. etapp	2. etapp	3. etapp	4. etapp	
0,03	0,1 mg/kg/h kogu infusiooni kestel	NA	NA	NA	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h 20 min	edasi 0,3 mg/kg/h	NA	NA	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h 20 min	0,3 mg/kg/h 20 min	edasi 0,6 mg/kg/h	NA	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h 20 min	0,3 mg/kg/h 20 min	0,6 mg/kg/h 20 min	edasi 1 mg/kg/h	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: tund; min: minut; NA: ei kohaldata

*Annusetase tabelis 2 esitatud annuse eskaleerimise skeemist

Infusiooni ajal tuleb patsienti jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide (*infusion associated reactions*, IAR) nähtude ja sümptomite suhtes, nagu peavalu, urtikaaria, pürektsia, iiveldus ja oksendamine ning teised ülitundlikkuse nähud ja sümptomid. Sõltuvalt sümptomi raskusest võib infusiooni aeglustada, peatada või lõpetada ning alustada sobivat ravi vastavalt vajadusele.

Raske ülitundlikkuse ja/või anafülaktilise reaktsiooni korral tuleb ravi Xenpozyme'iga kohe katkestada (vt lõik 4.4).

Infusiooni lõpus (niipea kui süstal või infusioonikott on tühjenenud) tuleb infusioonisüsteem läbi loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades sama infusioonikiirust, millega infundeeriti infusiooni viimane osa.

Kodused infusioonid säilitusfaasi ajal

Koduseid infusioone tervishoiutöötaja järelevalve all võib kaaluda säilitusannust saavate patsientide puhul, kes taluvad infusioone hästi. Otsus viia patsient üle kodustele infusioonidele tehakse pärast patsiendi hindamist ravi määranud arsti poolt ja tema soovitusel.

Xenpozyme'i manustamise ajal peavad olema täielikult kasutusvalmis sobivad meditsiinilised vahendid, kaasa arvatud erakorralise abi väljaõppega meeskond. Anafülaktilise šoki või muude ägedate reaktsioonide tekkimisel tuleb Xenpozyme'i infusioon kohe lõpetada, alustada sobivat ravi ja konsulteerida arstiga. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel on järgnevate infusioonide manustamine lubatud üksnes tingimustes, kus käepärast on elustamisvahendid. Kodusel ravil ei tohi annuseid ja infusioonikiirust muuta, muutusi ei tohi teha ilma raviarsti järelevalveta. Vahele jäänud annuste või infusiooni hilinemise korral tuleb võtta ühendust raviarstiga.

4.3 Vastunäidustused

Eluohtlik ülitundlikkus (anafülaktiline reaktsioon) alfaolipudaasi või löigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Hematoentsefaalbarjääri läbimatus

Xenpozyme ei läbi eeldatavasti hematoentsefaalbarjääri ega moduleeri haiguse kesknärvisüsteemi ilminguid.

Infusiooniga seotud reaktsioonid (IAR-id)

IAR-id esinesid ligikaudu 58%-l patsientidest, keda raviti kliinilistes uuringutes Xenpozyme'iga. Nende IAR-ide hulka kuulusid ülitundlikkusreaktsioonid ja ägeda faasi reaktsioonid (vt lõik 4.8). Kõige sagedamad IAR-id olid peavalu, urtikaaria, pürektsia, iiveldus ja oksendamine (vt lõik 4.8). IAR-ide esinemise tüüpiline ajavahemik oli infusiooni aeg kuni 24 tundi pärast infusiooni lõppu.

Pärast üleannustamist annuse eskaleerimisfaasi ajal on esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid, sh surmajuhud (vt lõigud 4.2 ja 4.9).

Ülitundlikkus/anafülaksia

Xenpozyme'iga ravitud patsientidel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaksiast (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes esinesid ülitundlikkusreaktsioonid 7 (17,5%) täiskasvanul ja 9 (45%) lapsel, kaasa arvatud anafülaksia ühel lapsel.

Ravi

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infusiooni ajal ja arsti hinnangul põhineva sobiva aja jooksul pärast infusiooni. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkuse/anafülaksia võimalikest sümptomitest ja juhendada, et nad peavad sümptomite tekkimisel otsima kohe arstiabi. IAR-ide ravi peab põhinema nähtude ja sümptomite raskusel. See võib hõlmata ajutist Xenpozyme'i infusiooni katkestamist, infusioonikiiruse vähendamist ja/või sobivate ravimite manustamist.

Raske ülitundlikkuse või anafülaksia tekkimisel tuleb kohe lõpetada Xenpozyme'i manustamine ning alustada sobivate ravimite manustamist. See patsient, kellel tekkis kliinilises uuringus anafülaksia, läbis individuaalse desensibiliseeriva raviskeemi, mis võimaldas tal jätkata pikaajalist ravi Xenpozyme'iga soovitatavas säilitusannuses. Pärast anafülaksiat või rasket ülitundlikkusreaktsiooni peab ravimit määrav arst hindama Xenpozyme'i taasmanustamisega seotud riske ja kasu. Kaaludes Xenpozyme'i taasmanustamist pärast anafülaksiat, peab raviarst võtma ühendust kohaliku Sanofi esindajaga, et saada soovitusi taasmanustamise kohta. Selliste patsientide puhul tuleb rakendada äärmist ettevaatust ning Xenpozyme'i taasmanustamisel peavad käepärast olema sobivad elustamisvahendid.

Kergete või mõõdukate IAR-ide tekkimisel võib infusioonikiirust aeglustada või infusiooni ajutiselt peatada, suurendada konkreetse infusiooni iga etapi kestust ja/või vähendada Xenpozyme'i annust. Kui patsient vajab annuse vähendamist, peab järgnev annuse eskaleerimine toimuma nii, nagu on kirjeldatud tabelis 1 täiskasvanute ja tabelis 2 laste puhul (vt lõik 4.2).

Allergiliste reaktsioonide ennetamiseks või vähendamiseks võib patsientidel läbi viia premedikatsiooni antihistamiinide, antipüreetikumide ja/või glükokortikoididega.

Immunogeensus

Kliiniliste uuringute jooksul on lastel ja täiskasvanutel teatatud ravitekketest ravimivastastest antikehadest (*antidrug antibodies*, ADA) (vt lõik 4.8). IAR-id ja ülitundlikkusreaktsioonid võivad esineda sõltumatult ADA-de tekkest. Enamik IAR-idest ja ülitundlikkusreaktsioonidest olid kerged või mõõdukad ning neid raviti kliinilise standardravi kohaselt.

Patsientide puhul, kellel tekkis raske ülitundlikkusreaktsioon alfaolipudaasi suhtes, võib kaaluda ADA IgE testimist.

Ehkki kliinilistes uuringutes ei teatatud toime kadumisest, võib ravivastuse kadumise korral kaaluda ADA IgG testimist.

Mööduv transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Kliinilistes uuringutes on teatatud mööduvast transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemisest 24 kuni 48 tunni jooksul pärast infusiooni Xenpozyme'i annuse eskaleerimise faasis (vt lõik 4.8). Järgmise plaanipärase infusiooni ajaks taastusid need transaminaaside aktiivsuse suurenemised üldiselt enne Xenpozyme'i infusiooni täheldatud tasemele.

Transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsus peab olema mõõdetud ühe kuu jooksul enne ravi alustamist Xenpozyme'iga (vt lõik 4.2). Annuse eskaleerimise kestel või ravi taasalustamisel pärast vahele jäänud annuseid tuleb transaminaaside aktiivsust mõõta 72 tunni jooksul enne järgmist plaanilist Xenpozyme'i infusiooni. Kui annuse eskaleerimise perioodil ületab kas ravieelne või infusioonieelne transaminaaside aktiivsus ULN-i > 2 korda, tuleb transaminaaside aktiivsust uuesti mõõta 72 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. Kui infusioonieelne transaminaaside aktiivsus on võrreldes ravieelsega suurenenud ja ületab ULN-i > 2 korda, tuleb kohandada Xenpozyme'i annust (korrata eelmist annust või vähendada annust) või ravi ajutiselt katkestada vastavalt transaminaaside aktiivsuse suurenemise astmele (vt lõik 4.2).

Soovitava säilitusannuseni jõudmiseni mõõdetakse transaminaaside aktiivsust osana ASMD tavapärasest kliinilisest käsitlusest.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 0,60 mg naatriumi 4 mg viaalis või 3,02 mg naatriumi 20 mg viaalis, mis on võrdne vastavalt 0,03%-ga või 0,15%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel või noorukitel, s.o 2 g, ja vastavalt ≤ 0,08%-ga ja ≤ 0,38%-ga maksimaalsest lubatud ööpäevasest kogusest alla 16-aastastel lastel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Kuna alfaolipudaas on rekombinantne inimese valk, ei ole tsütokroom P450 poolt vahendatud koostoimeid oodata.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel on soovitatav kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 14 päeva pärast viimast annust, kui ravi Xenpozyme'iga on katkestatud.

Rasedus

Alfaolipudaasi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Xenpozyme'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit, välja arvatud juhul kui võimalik kasu emale kaalub üles võimalikud riskid, kaasa arvatud riskid lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas alfaolipudaas eritub rinnapiima. Alfaolipudaasi leiti lakteerivate hiirte piimas (vt lõik 5.3). Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või Xenpozyme'iga ravi katkestamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad inimandmed alfaolipudaasi toimest meeste ja naiste fertiilsusele. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna kliinilistes uuringutes on teatatud hüpotensioonist, võib Xenpozyme mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Xenpozyme'iga ravitud patsientidel teatatud tõsised kõrvaltoimed olid üks ekstrasüstolite juht ühel kardiomiopaatia anamneesiga täiskasvanud patsiendil (2,5%) ja anafülaktiline reaktsioon, urtikaaria, lööve, ülitundlikkus ningalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, igaüks neist ühel lapsel (5%). Tõsiste ülitundlikkusega seotud IAR-ide esinemissagedus oli lastel suurem kui täiskasvanutel.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid peavalu (31,7%), pürektsia (25%), urtikaaria (21,7%), iiveldus (20%), oksendamine (16,7%), kõhuvalu (15%), müalgia (11,7%), kihelus (10%) ja C-reaktiivse valgusisalduse suurenemine (10%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

4 kliinilise uuringu (talutavuse uuring täiskasvanud patsientidel, ASCEND, ASCEND-Peds ja jätku-uuring täiskasvanutel ja lastel) koondandmete ohutusanalüüs hõlmas kokku 60 patsienti (40 täiskasvanut ja 20 last), kes said ravi Xenpozyme'i annustega kuni 3 mg/kg iga 2 nädala järel.

Kliiniliste uuringute koondandmete ohutusanalüüsis teatatud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 5 organsüsteemi klassi ja esinemissageduse kategooriate järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 5. Kõrvaltoimed kliiniliste uuringute koondanalüüsis Xenpozyme'iga ravitud patsientidel

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	
	Väga sage	Sage
Immuunsüsteemi häired		Anafülaksia ja ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	
Silma kahjustused		Silma hüperemia, ebamugavustunne silmas, silma kihelus
Südame häired		Palpitatsioonid, tahhükardia
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, kuumahood, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Neeluturse, neelu paistetus, pigistus kurgus, vilistav hingamine, kõriärritus, düspnoe, kurguärritus
Seedetrakti häired	Iiveldus, kõhuvalu, oksendamine	Kõhulahtisus, ülakõhu valu, ebamugavustunne kõhus, seedetrakti valu
Maksa ja sapiteede häired		Maksavalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Urtikaaria, kihelus	Angioödem, fikseerunud lööve, lööve, papuloosne lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, erütematoosne lööve, pruriitiline lööve, leetritetaoline lööve, paapul, maakul, erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia	Luuvalu, artralgia, seljavalu

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürektsia	Valu, külmavärinad, infusioonikoha valu, infusioonikohaga seotud reaktsioon, infusioonikoha kihelus, infusioonikoha turse, väsimus, jõuetus
Uuringud	C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemine	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, seerumi ferritiinisalduse suurenemine, C-reaktiivse valgu kõrvalekaldeid, kehatemperatuuri tõus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusiooniga seotud kõrvaltoimed (IAR-id), sh ülitundlikkus / anafülaktilised reaktsioonid

IAR-idest teatati 55%-l täiskasvanutest ja 65%-l lastest. Kõige sagedamad täiskasvanutel teatatud IAR-i sümptomid olid peavalu (22,5%), iiveldus (15%), urtikaaria (12,5%), artralgia (10%), müalgia (10%), pürektsia (10%), kihelus (7,5%), oksendamine (7,5%) ja kõhuvalu (7,5%). Kõige sagedamad lastel teatatud IAR-i sümptomid olid pürektsia (40%), urtikaaria (35%), oksendamine (30%), peavalu (20%), iiveldus (20%) ja lööve (15%). IAR-id esinesid tüüpiliselt infusiooni ajal ja 24 tunni jooksul pärast infusiooni lõpetamist.

Kliinilistes uuringutes esines ülitundlikkusega seotud IAR-e, sh anafülaksiat 26,7%-l patsientidest: 17,5%-l täiskasvanutest ja 45%-l lastest. Kõige sagedamini teatatud ülitundlikkusega seotud IAR-i sümptomid olid urtikaaria (20%), kihelus (6,7%), erüteem (6,7%) ja lööve (5%).

Kliinilistes uuringutes tekkis ühel lapsel raske anafülaktiline reaktsioon. Samuti on sõltumatult kliinilisest uuringuprogrammist ühel Xenpozyme'iga ravitud 16 kuu vanusel A-tüüpi ASMD-ga patsiendil esinenud 2 anafülaktilist reaktsiooni. Mõlemal patsiendil tuvastati alfaolipudaasi vastased IgE-antikehad.

2 täiskasvanul ja 3 lapsel seostati IAR-i sümptomeid muutustega ägeda faasi reaktsioonile viitavates laboratoorses näitajates (nt C-reaktiivne valk, ferritiin).

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Kliinilistes uuringutes esines mõnedel Xenpozyme'iga ravitud patsientidel annuse eskaleerimise faasis mööduvat transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemist 24 kuni 48 tunni jooksul pärast infusiooni. Need väärtused üldjuhul naasid varasemale, infusioonieelsele tasemele enne järgmist plaanilist infusiooni.

Pärast 52-nädalast ravi Xenpozyme'iga olid ALAT-i ja ASAT-i aktiivsused võrreldes ravieelsega üldiselt vähenenud, vastavalt 45,9% ja 40,2% võrra. ALAT normaliseerus kõigil 16-l täiskasvanud patsiendil, kelle ALAT-i aktiivsus oli algtasemel suurenenud, ning ASAT taandus normivahemikku 10-l patsiendil 12-st, kellel algtasemel täheldati ASAT-i aktiivsuse suurenemist.

Immunogeensus

Üldiselt tekkisid ravist tingitud ravimivastased antikehad (ADA) 16-l Xenpozyme'iga ravitud täiskasvanud patsiendil 40-st (40%) ja 13-l lapsel 20-st (65%). Aja mediaan esimesest Xenpozyme'i infusioonist kuni serokonversioonini oli täiskasvanutel ligikaudu 33 nädalat ja lastel ligikaudu 10 nädalat. Enamikul ADA-positiivsetel patsientidel (11 täiskasvanut 16-st ja 8 last 13-st) oli nõrk ADA vastus (≤ 400) või nad muutusid taas ADA-negatiivseteks. Neljal täiskasvanud ADA-positiivsel patsiendil 16-st ja 5-l ADA-positiivsel lapsel 13-st esinesid neutraliseerivad antikehad (*Neutralizing Antibodies*, NAb), mis inhibeerisid alfaolipudaasi aktiivsust. Kuuel patsiendil arenesid NAb-id ühel

korral ning 3 patsiendil esines vahelduv vastusreaktsioon. Ravi poolt võimendatud ADA vastusreaktsioon esines ühel lapsel. Ühel lapsel tekkis anafülaktiline reaktsioon ning arenesid IgE ADA-d ja IgG ADA-d, mille maksimaalne tiiter oli 1600.

ADA-de mõju Xenpozyme'i farmakokineetikale ja efektiivsusele täiskasvanutel ja lastel ei täheldatud. Ravist tingitud IAR-id (kaasa arvatud ülitundlikkusreaktsioonid) tekkisid suuremal protsendil ravist tingitud ADA-dega patsientidel, võrreldes patsientidega, kellel ADA-sid ei tekkinud (75,9% versus 41,9%).

Lapsed

Xenpozyme'i ohutusprofiil lastel ja täiskasvanutel oli sarnane, välja arvatud suurem ülitundlikkusega seotud IAR-ide esinemissagedus lastel võrreldes täiskasvanutega.

Pikaajaline ravi

Pikaajalise ravi kestel oli täiskasvanute ja laste kõrvaltoimete profiil üldiselt kooskõlas esimesel raviaastal täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Lastel on teatatud Xenpozyme'i üleannustamise juhtudest annuse eskaleerimise ajal. Mõnel neist patsientidest esines 24 tunni jooksul pärast ravi alustamist tõsiseid kõrvaltoimeid, sh surmajuhud. Peamised kliinilised leiud olid hingamispuudulikkus, hüpotensioon, maksafunktsiooni aktiivsuse märkimisväärne suurenemine analüüsides ja seedetrakti verejooks.

Xenpozyme'i üleannustamisel puudub teadaolev antidoot. Üleannustamise korral tuleb infusioon viivitamatult lõpetada ja patsienti tuleb haiglatingimustes hoolikalt jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide, sealhulgas ägeda faasi reaktsioonide tekkimise suhtes. Kõrvaltoimete ravi kohta vt lõigud 4.4 ja 4.8.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised seedekulglat ja ainevahetust mõjutavad ained, ensüümid, ATC-kood: A16AB25

Toimemehhanism

Alfaolipudaas on rekombinantne inimese happeline sfingomüelinaas, mis vähendab sfingomüeliini (SM) kogunemist happelise sfingomüelinaasi puudulikkusega (*Acid Sphingomyelinase Deficiency*, ASMD) patsientide elundites.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Xenpozyme'i efektiivsust on hinnatud 3 kliinilises uuringus (uuring ASCEND täiskasvanutel, uuring ASCEND-Peds lastel ning täiskasvanute ja laste jätku-uuring), milles osales kokku 61 ASMD-ga patsienti.

Täiskasvanute kliiniline uuring

Uuring ASCEND on mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga korduvannuse II/III faasi uuring A/B- ja B-tüüpi ASMD-ga täiskasvanud patsientidel. Kokku 36 patsienti randomiseeriti suhtega 1:1 saama kas Xenpozyme'i või platseebot. Mõlemas rühmas manustati ravi intravenoosse infusioonina üks kord iga 2 nädala järel. Xenpozyme'i saavatel patsientidel tiitriti annust alates 0,1 mg/kg-st kuni sihtannuseni 3 mg/kg. Uuring jagati kaheks järjestikuseks perioodiks: randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpime esmase analüüsi periood (*primary analysis period, PAP*), mis kestis kuni 52. nädalani, millele järgnes jätkuravi periood (*extension treatment period, ETP*) kestusega kuni 4 aastat.

PAP-perioodis platseeboharusse randomiseeritud patsiendid viidi ETP-perioodis üle aktiivravile sihtannusega 3 mg/kg samas kui Xenpozyme'i rühma randomiseeritud patsiendid jätkasid ravi.

Uuringusse kaasatud patsientidel oli süsinikmonooksiidi difusioonivõime kopsudes (*diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide, DLco*) $\leq 70\%$ eeldatavast normiväärtusest, põrna maht ületas normi ≥ 6 -kordselt (normi kordne, *multiples of normal, MN*) mõõdetuna magnetresonantstomograafia uuringul (MRT) ning splenomegalia skoor (*splenomegaly related score, SRS*) oli ≥ 5 . Üldiselt olid raviaelsed demograafilised ja haiguse omadused kahes ravirühmas sarnased. Patsientide vanuse mediaan oli 30 aastat (vahemik: 18...66 aastat). Keskmise (standardhälve [*standard deviation, SD*]) vanus ASMD diagnoosimisel oli 18 (18,4) aastat. Raviaelselt esines A/B-tüüpi ASMD kliinilise diagnoosiga sobivaid neuroloogilisi ilminguid 9 täiskasvanud patsiendil 36-st (25%). Ülejäänud 27 patsiendi kliiniline diagnoos vastas B-tüüpi ASMD-le.

Sellel uuringul oli 2 erinevat esmast efektiivsuse tulemusnäitajat: DLco väärtuse (% eeldatavast normaalsest) ja põrna mahu (MN, mõõdetuna MRT uuringul) protsentuaalne muutus 52. nädalal võrreldes raviaelsega.

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulusid maksa mahu (MN) ja trombotsüütide arvu muutused 52. nädalal võrreldes raviaelsega. Samuti hinnati farmakodünaamilisi näitajaid (tseramiidi ja lüsofingomüeliini [SM-i deatsüülitud vorm] sisaldus).

52-nädalase esmase analüüsiperioodi jooksul täheldati Xenpozyme'i rühmas võrreldes platseeborühmaga paranemist eeldatava DLco keskmises protsentuaalses muutuses ($p = 0,0004$) ja põrna mahus ($p < 0,0001$), samuti maksa keskmises mahus ($p < 0,0001$) ja trombotsüütide arvus ($p = 0,0185$). 26. ravinädalal, esimesel annustamisjärgsel tulemusnäitaja hindamisel, täheldati protsentuaalse muutuse olulist paranemist eeldatava DLco väärtuses, põrna mahus, maksa mahus ja trombotsüütide arvus.

PAP-i tulemused 52. nädalal on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Efektiivsuse tulemusnäitajate keskmised (SD) raviaelsed väärtused ja vähimruutude (*least squares, LS*) keskmine protsentuaalne muutus (SE) 52. nädalal võrreldes raviaelsega

	Platseebo (n = 18)	Xenpozyme (n = 18)	Erinevus [95% CI]	p-väärtus*
Esmased tulemusnäitajad				
Raviaelse eeldatava DLco keskmine protsent	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Eeldatava DLco protsentuaalne muutus 52. nädalal võrreldes raviaelsega	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Raviaelne keskmine põrna maht (MN)	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Põrna mahu protsentuaalne muutus 52. nädalal võrreldes raviaelsega	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	< 0,0001
Teiseseid tulemusnäitajad				
Raviaelne keskmine maksa maht (MN)	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6)	< 0,0001

Maksa mahu protsentuaalne muutus 52. nädalal võrreldes ravieelsega			[-33,9; -19,3]	
Ravieelne keskmine trombotsüütide arv ($10^9/l$)	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Trombotsüütide arvu protsentuaalne muutus 52. nädalal võrreldes ravieelsega	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

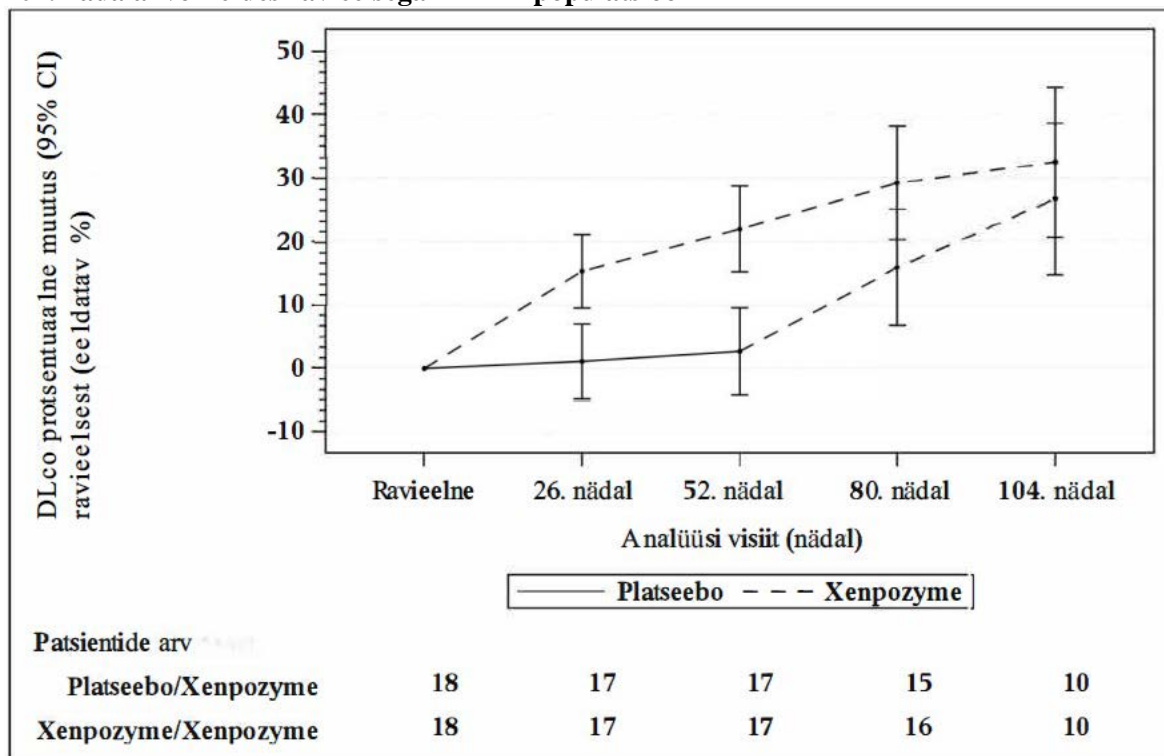
*Statistiliselt oluline pärast mitmesuse järgi kohandamist

Lisaks vähenesid märgatavalt lüsofingomüeliini kontsentratsioonid, mis on ASMD-ga patsientide plasmas oluliselt suurenenud, ja mis viitab kudede sfingomüeliinisisalduse vähenemisele.

Infusioonieelsete lüsofingomüeliini plasmakontsentratsioonide LS keskmine protsentuaalne muutus 52. nädalal võrreldes ravieelsega (SE) oli Xenpozyme'i rühmas 77,7% (3,9) ja platseeborühmas 5,0% (4,2). Maksa sfingomüeliinisisaldus, mida hinnati histopatoloogilisel uuringul, vähenes 52. nädalaks võrreldes ravieelsega Xenpozyme'i rühmas 92,0% (SE: 8,1) võrra (võrreldes +10,3%-ga (SE: 7,8) platseeborühmas).

Seitseteist patsienti 18-st, kes varem said platseebot, ning 18 patsienti 18-st, kes varem said 52 nädala jooksul Xenpozyme'i (PAP), vastavalt alustasid või jätkasid ravi Xenpozyme'iga kuni 4 aasta jooksul. Xenpozyme'i püsivat mõju efektiivsuse tulemusnäitajatele kuni 104. nädalani kujutatakse joonistel 1 ja 2 ning tabelis 7.

Joonis 1. Diagramm: DLco (% eeldatavast) LS keskmiste (95% CI) protsentuaalne muutus 104. nädalal võrreldes ravieelsega - mITT populatsioon

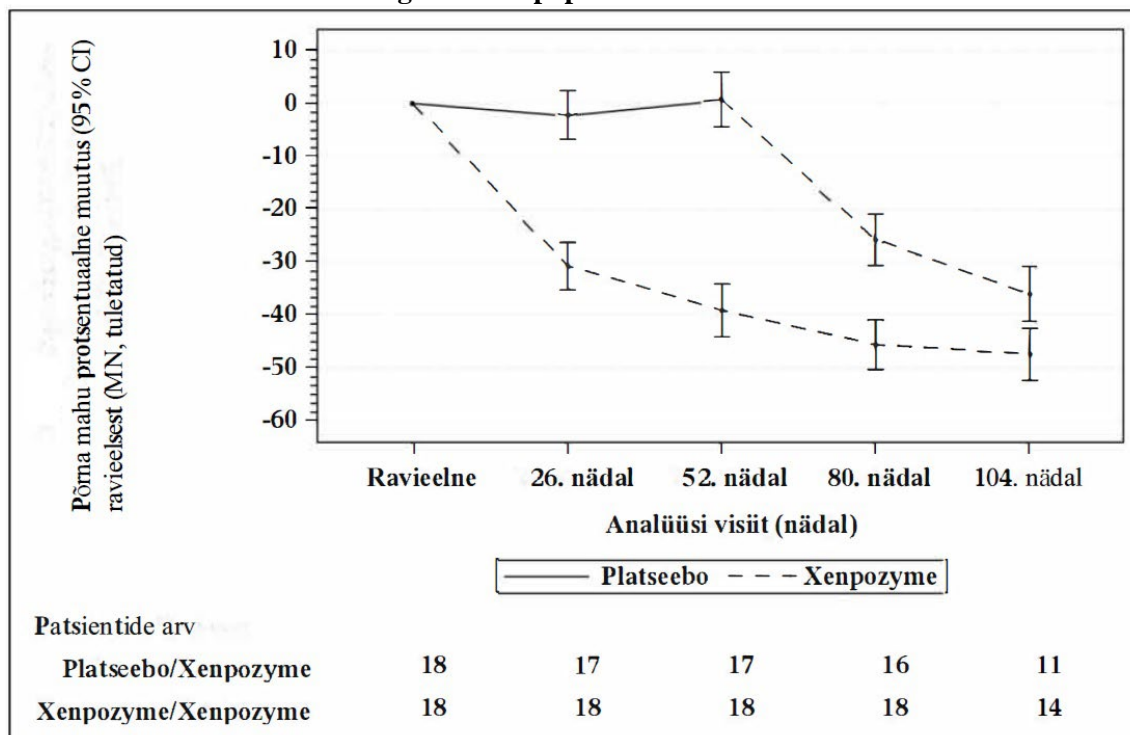


Vertikaalsed tulbad tähistavad LS keskmiste 95% usaldusvahemikke.

LS keskmised ja 95% CI-d põhinevad korduvate mõõtmiste segamudelil, kasutades andmeid kuni 104. nädalani.

Placebo/Xenpozyme'i rühma patsiendid said kuni 52. nädalani placeebot ja viidi siis üle Xenpozyme'ile.

Joonis 2. Diagramm: põrna mahu (MN) LS keskmiste (95% CI) protsentuaalne muutus 104. nädalal võrreldes ravieelsega - mITT populatsioon



Vertikaalsed tulbad tähistavad LS keskmiste 95% usaldusvahemikke.

LS keskmised ja 95% CI-d põhinevad korduvate mõõtmiste segamudelil, kasutades andmeid kuni 104. nädalani.

Platseebo/Xenpozyme'i rühma patsiendid said kuni 52. nädalani platseebot ja viidi siis üle Xenpozyme'ile.

Tabel 7. Maksa mahu (MN) LS keskmine protsentuaalne muutus (SE) 104. nädalal võrreldes ravieelsega ja trombotsüütide arv ($10^9/l$) patsientidel, kes said ravi Xenpozyme'iga 104 nädalat

	Varasem alfaolipudaasi rühm	
	52. nädal (ETP algus)	104. nädal
N	17	14
Maksa mahu protsentuaalne muutus (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Trombotsüütide arvu protsentuaalne muutus (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: patsientide arv

Jätku-uuring täiskasvanutel

Avatud jätku-uuringus jätkasid ravi viis täiskasvanud patsienti, kes olid läbinud ASMD-patsientide avatud annuse suurendamise uuringu. Neile manustati Xenpozyme'i kuni > 7 aastat.

Kogu uuringu kestel märgati täiskasvanutel püsivat paranemist võrreldes ravieelsega eeldatava DLco protsendis, põrna ja maksa mahtudes ja trombotsüütide arvudes (vt tabel 8).

Tabel 8. Efektiivsuse näitajate keskmine protsentuaalne muutus (SD) 78. kuul võrreldes ravieelsega

	78. kuu (N = 5)
Eeldatava DLco % protsentuaalne muutus (SD)	55,3% (48,1)
Põrna mahu protsentuaalne muutus (SD)	-59,5% (4,7)
Maksa mahu protsentuaalne muutus (SD)	-43,7% (16,7)
Trombotsüütide arvu protsentuaalne muutus (SD)	38,5% (14,7)

N: patsientide arv

Lapsed

Uuring ASCEND-Peds (I/II faasi kliiniline uuring) on mitmekeskuseline avatud korduvannuse uuring ohutuse ja talutavuse hindamiseks Xenpozyme'i manustamisel 64 nädala jooksul (A/B- ja B-tüüpi) ASMD-ga lastele vanuses < 18 aastat. Lisaks hinnati 52. nädalal organomegalia, kopsu- ja maksafunktsiooni ning lineaarse kasvukiirusega seotud uurimuslikke efektiivsuse tulemusnäitajaid.

Kokku 20 patsienti (4 noorukit vanuses 12...< 18 aastat, 9 last vanuses 6...< 12 aastat ja 7 imikut/last vanuses < 6 aastat) said suurenevates annustes Xenpozyme'i vastavalt annuse eskaleerimise skeemile, alustades annusest 0,03 mg/kg kuni sihtannuseni 3 mg/kg. Ravi manustati intravenoosse infusioonina üks kord iga 2 nädala järel kokku 64 nädalat. Uuringusse kaasatud patsientide MRT-uuringul mõõdetud põrna maht oli ≥ 5 MN. Patsientide vanuseline jaotus hõlmas kõiki vanuseid alates 1,5 aastast kuni 17,5 aastani ning mõlemad sood olid võrdselt esindatud. Keskmine (SD) vanus ASMD diagnoosimise ajal oli 2,5 (2,5) aastat. Ravieelselt oli A/B-tüüpi ASMD-ga sobivaid neuroloogilisi ilminguid esinenud 8 lapsel 20-st (40%). Ülejäänud 12 lapsel oli B-tüüpi ASMD-ga sobiv kliiniline diagnoos.

Ravi Xenpozyme'iga viis eeldatava DLco %, põrna ja maksa mahtude, trombotsüütide arvu ning lineaarse kasvu progressiooni (mõõdetuna pikkuse Z-skoori abil) keskmise protsentuaalse muutuse paranemiseni 52. nädalal võrreldes ravieelsega (vt tabel 9).

Tabel 9. Efektiivsuse näitajate LS keskmine protsentuaalne muutus (SE) või muutus (SD) 52. nädalal võrreldes ravieelsega (kõik vanusekohordid)

	Ravieelne väärtus (n = 20)	52. nädal (n = 20)
Eeldatava DLco % keskmine (SD)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
Eeldatava DLco % protsentuaalne muutus*		32,9 (8,3)
95% CI		13,4; 52,5
Keskmine põrna maht (MN) (SD)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Põrna mahu protsentuaalne muutus (MN)		-49,2 (2,0)
95% CI		-53,4; -45,0
Keskmine maksa maht (MN) (SD)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Maksa mahu protsentuaalne muutus (MN)		-40,6 (1,7)
95% CI		-44,1; -37,1
Keskmine trombotsüütide arv ($10^9/l$) (SD)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Trombotsüütide arvu protsentuaalne muutus		34,0 (7,6)
95% CI		17,9; 50,1
Keskmine pikkuse Z-skoor (SD)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Keskmise pikkuse Z-skoori muutus*		0,6 (0,4)
95% CI		(0,38; 0,73)

*DLco-d hinnati 9 lapsel vanuses ≥ 5 aastat, kes olid võimelised testi sooritama, kehapikkuse Z-skoori muutust hinnati 19 lapsel.

Lisaks vähenesid 52. ravinädalaks võrreldes ravieelsega infusiooneelsed tseramiidi ja lüsofingomüeliini kontsentratsioonid plasmas vastavalt 57% (SE: 5,1) ja 87,2% (SE: 1,3) võrra.

Xenozyme'i mõju põrna ja maksa mahtudele, trombotsüütidele ja pikkuse z-skooridele täheldati kõigis uuringusse kaasatud laste vanusekohortides.

Jätku-uuring lastel

Uuringus ASCEND-Peds osalenud kaksikümmend last jätkasid ravi avatud jätku-uuringus, kus manustati Xenozyme'i kuni > 5 aastat.

Uuringu käigus täheldati lastel efektiivsuse näitajate (eeldatav DLco %, põrna ja maksa mahud, trombotsüütide arv, pikkuse Z-skoorid ja luuline vanus) püsivat paranemist kuni 48. kuuni (vt tabel 10).

Tabel 10. Efektiivsuse näitajate keskmine protsentuaalne muutus või muutus (SD) 48. kuul võrreldes ravieelsega (kõik vanusekohordid)

	48. kuu
N	5
Eeldatava DLco % protsentuaalne muutus (SD)	60,3 (58,5)
N	7
Põrna mahu protsentuaalne muutus (SD)	-69,1 (4,1)
N	7
Maksa mahu protsentuaalne muutus (SD)	-55,4 (11,0)
N	5
Trombotsüütide arvu protsentuaalne muutus (SD)	35,8 (42,4)
N	5
Pikkuse Z-skooride muutus (SD)	2,3 (0,8)
N	7
Luulise vanuse muutus (kuud) (SD)	18,5 (19,0)

N: patsientide arv

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Xenpozyme'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta happelise sfingomüelinaasi puudulikkuse ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfaolipudaasi farmakokineetikat (FK) hinnati kõigis kliinilistes uuringutes kokku 49-l ASMD-ga täiskasvanud patsiendil, kellele manustati ravimit ühekordselt või korduvalt. Annus 3 mg/kg manustati üks kord iga 2 nädala järel, keskmine (variatsioonikoefitsiendi protsent, CV%) maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala annustamisintervalli kestel ($AUC_{0...τ}$) püsikontsentratsiooni tingimustes olid vastavalt 30,2 µg/ml (17%) ja 607 µg.h/ml (20%).

Imendumine

Imendumist ei toimu, sest Xenpozyme'i manustatakse intravenoosselt.

Jaotumine

Alfaolipudaasi hinnanguline keskmine (CV%) jaotusruumala on 13,1 l (18%).

Biotransformatsioon

Alfaolipudaas on rekombinantne inimese ensüüm, mis eeldatavasti elimineeritakse proteolüütilise degradatsiooni teel väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Alfaolipudaasi keskmine (CV%) kliirens on 0,331 l/h (22%). Keskmine lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) jäi vahemikku 31,9 kuni 37,6 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Alfaolipudaasi farmakokineetika oli lineaarne annusevahemikus 0,03 kuni 3 mg/kg. Järgides annuse eskaleerimise skeemi alates annusest 0,1 mg/kg kuni säilitusannuseni 3 mg/kg, mis manustatakse üks kord iga 2 nädala järel, oli alfaolipudaasi kumulatsioon plasmas minimaalne.

Patsientide erirühmad

Kliiniliselt olulisi soolise jaotusega seotud erinevusi alfaolipudaasi farmakokineetikas ei esinenud.

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et Aasia päritolu (n = 2) ja ülejäänud rasside esindajatest (n = 2) patsientidel olid kontsentratsioonid samas ekspositsioonivahemikus kui euroopiidsest rassist patsientidel.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis ei esinenud eakatel kontsentratsioonide erinevusi (Xenpozyme'i kliinilistes uuringutes osales vaid 2 patsienti vanuses 65 kuni 75 aastat).

Lapsed

Alfaolipudaasi farmakokineetikat hinnati 20 lapsel, sh 4 noorukil, 9 lapsel ja 7 väikelapsel/imikul (tabel 11). Alfaolipudaasi kontsentratsioonid olid lastel väiksemad kui täiskasvanutel, kuid neid erinevusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Tabel 11. Keskmised (CV%) alfaolipudaasi FK näitajad pärast ravimi manustamist annuses 3 mg/kg iga 2 nädala järel ASMD-ga noorukitele, lastele ja lastele/imikutele

Vanuserühm	Vanus (aastad)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0...τ} (µg.h/ml)
Noorukid (n = 4)	12; < 18	27,5 (8)	529 (7)
Lapsed (n = 9)	6; < 12	24,0 (10)	450 (15)
Lapsed/imikud (n = 7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Kirjeldavas statistikas on kasutatud tasakaalukontsentratsiooni *post hoc* hinnanguid populatsiooni FK analüüsi alusel.
AUC_{0...τ}: plasma annustamisintervalli kestuse - kontsentratsioonikõvera alune pindala;
C_{max}: maksimaalne kontsentratsioon plasmas; n: patsientide koguarv.

Maksakahjustus

Alfaolipudaas on rekombinantne proteiin, mille eliminatsioon toimub eeldatavasti proteolüütilise degradatsiooni teel. Seetõttu ei mõjuta maksafunktsiooni kahjustus eeldatavasti alfaolipudaasi farmakokineetikat.

Neerukahjustus

Uuringus ASCENT osales neli (11,1%) kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 60 ml/min... < 90 ml/min) patsienti. Kerge neerukahjustusega patsientidel ei esinenud kliiniliselt olulisi erinevusi alfaolipudaasi farmakokineetikas. Mõõduka kuni raske neerukahjustuse mõju alfaolipudaasi farmakokineetikale ei ole teada. Alfaolipudaas ei eritu eeldatavasti renaalsete teel. Seetõttu ei mõjuta neerukahjustus eeldatavasti alfaolipudaasi farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, üksikannuse toksilisuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud metsikut tüüpi loomadel (hiired, rotid, küülikud, koerad ja ahvid) annustega, mis ületavad 10-kordselt inimese soovitatavat annust (*maximum recommended human dose*, MRHD), ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Alfaolipudaasi mutageense ja kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole uuringuid läbi viidud.

Happelise sfingomüelinaasi geennokauditid (*acid sphingomyelinase knockout*, ASMKO) hiirtel (ASMD haiguse mudel) täheldati suuremat pärast alfaolipudaasi intravenoosse boolussüstena manustamist ühekordsete annustena, mis vastasid $\geq 3,3$ x MRHD-le. Korduvannustamise uuringud näitavad siiski, et alfaolipudaasi manustamine annuse eskaleerimise skeemi alusel ei põhjustanud toimeainega seotud suuremat ning vähendas teiste toksilisuse nähtude raskuse vähenemist kuni suurima testitud annuseni, mis vastas 10-kordsele MRHD-le.

Tiinetel hiirtel täheldati eksentsefaalia esinemissageduse suurenemist pärast seda, kui neile manustati igapäevaselt alfaolipudaasi ekspositsioonitasemel, mis olid väiksemad kui inimese ekspositsioon soovitatava säilitusravi annuse ja sageduse korral. See esinemissagedus oli veidi suurem võrreldes varasemate kontrollandmetega. Selle leiu tähendus inimesele on teadmata. Alfaolipudaasi igapäevane intravenoosne manustamine tiinetele küülikutele ei põhjutanud loote väärarenguid ega variatsioone ekspositsioonide juures, mis ületasid märkimisväärselt ekspositsiooni inimesel soovitatava säilitusravi annuse ja sageduse korral.

Hiirtel, kellele manustati 7. poegimisjärgsel päeval alfaolipudaasi annuses 3 mg/kg, tuvastati alfaolipudaas emapiimast 2 päeva pärast ravimi manustamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-metioniin
Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Sahharoos

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

5 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaat

Pärast steriilse süsteveega manustamiskõlblikuks muutmist on ravimi keemilis-füüsikaline ja mikrobioloogiline stabiilsus tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C või 6 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 25 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaat kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Lahjendatud ravimpreparaat

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega on ravimi keemilis-füüsikaline ja mikrobioloogiline stabiilsus tõestatud vahemikus 0,1 mg/ml kuni 3,5 mg/ml 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ning kuni 12 tunni jooksul (kaasa arvatud infusiooniaeg) säilitamisel toatemperatuuril (kuni 25 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaat kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja seejärel 12 tundi (kaasa arvatud infusiooniaeg) toatemperatuuril (kuni 25 °C).

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Xenpozyme 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbrit 5 ml (I tüüpi klaasist) viaalis, millel on silikoonitud klorobutüülestomeerist lüofilisaadi kork ning äratõmmatava plastkaanega alumiiniumsulgur.

Igas pakendis on 1, 5 või 10 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Xenpozyme 20 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

20 mg infusioonilahuse kontsentradi pulbrit 20 ml (I tüüpi klaasist) viaalis, millel on silikoonitud klorobutüülestomeerist lüofilisaadi kork ning äratõmmatava plastkaanega alumiiniumsulgur.

Igas pakendis on 1, 5, 10 või 25 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Viaalid on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Infusioonid tuleb manustada etapiviisiliselt, soovitatavalt infusioonipumba abil.

Lahuse ettevalmistamine annustamiseks

Infusioonilahuse kontsentradi pulber tuleb muuta manustamiskõlblikuks steriilse süsteveega, lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja seejärel manustada intravenoosse infusioonina.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise etapid peavad toimuma aseptilistes tingimustes. Infusioonilahuse ettevalmistamise käigus ei tohi üheski etapis kasutada filtreerivaid seadmeid. Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise etappide käigus tuleb vältida vahu teket.

- 1) Tehke kindlaks, mitu viaali on tarvis manustamiskõlblikuks muuta, vastavalt konkreetse patsiendi kehakaalule ja arsti poolt määratud annusele.
 $\text{Patsiendi kehakaal (kg)} \times \text{annus (mg/kg)} = \text{patsiendi annus (mg)}$. Näiteks, kasutades 20 mg viaale, tuleb patsiendi annus (mg) jagada 20 mg-ga/viaali kohta = manustamiskõlblikuks muudetavate viaalide arv. Kui viaalide arv ei ole täisarv, tuleb see ümardada järgmise täisarvuni.
- 2) Võtke vajalik arv viaale külmkapist välja ja asetage need ligikaudu 20...30 minutiks kõrvale, et need soojeneksid toatemperatuurini.
- 3) Iga viaal tuleb muuta manustamiskõlblikuks, süstides:
 - 1,1 ml steriilset süstevett 4 mg viaali;
 - 5,1 ml steriilset süstevett 20 mg viaali.Selleks tuleb vedelikku lisada aeglaselt, tilkhaaval mööda viaali siseseina.
- 4) Kallutage ja keerutage iga viaali õrnalt. Igas viaalis tekib 4 mg/ml selge värvitu lahus.
- 5) Kontrollige visuaalselt viaalides olevat manustamiskõlblikuks muudetud lahust tahkete osakeste ja värvimuutuse osas. Xenpozyme'i lahus peab olema selge ja värvitu. Viaale, milles on näha läbipaistmatuid osakesi või värvimuutust, ei tohi kasutada.
- 6) Tõmmake õigest arvust viaalidest välja manustamiskõlblikuks muudetud lahuse maht, mis vastab arsti poolt määratud annusele, ja lahjendage naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega süstlas või infusioonikotis, sõltuvalt infusiooni mahust (vt tabel 12 soovitatavad lõplikud infusioonimahud vastavalt patsiendi vanusele ja/või kehakaalule).

Tabel 12. Soovitavad infusioonimahud

	Kehakaal ≥ 3 kg kuni < 10 kg	Kehakaal ≥ 10 kg kuni < 20 kg	Kehakaal ≥ 20 kg (< 18-aastased lapsed)	Täiskasvanud patsiendid (≥ 18-aastased)
Annus (mg/kg)	Lõplik infusioonimaht (ml)	Lõplik infusioonimaht (ml)	Lõplik infusioonimaht (ml)	Lõplik infusioonimaht (ml)
0,03	Erinevad mahud kehakaalu alusel	Erinevad mahud kehakaalu alusel	5	NA
0,1	Erinevad mahud kehakaalu alusel	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

- Laste erinevad lõplikud infusioonimahud kehakaalu alusel (vt tabel 12):
 - Valmistage ette infusioonilahus kontsentratsiooniga 0,1 mg/ml, tõmmates tühja 10 ml süstlasse 0,25 ml (1 mg) etapis 3) manustamiskõlblikuks muudetud lahust ja 9,75 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
 - Arvutage maht (ml), mis on vajalik patsiendi annuse saamiseks (mg).
Näide: 0,3 mg ÷ 0,1 mg/ml = 3 ml
 - Lahjendamise juhised lõplikule mahule 5 ml kuni ≤ 20 ml, kui kasutatakse süstalt:
 - Süstige nõutav maht manustamiskõlblikuks muudetud lahust aeglaselt süstlasse mööda tühja süstla siseseina.
 - Lisage aeglaselt piisav kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, et saada nõutav lõplik infusioonimaht (vältides vahu teket süstlas).
 - Lahjendamise juhised lõplikule mahule ≥ 50 ml, kui kasutatakse infusioonikotti:
 - Tühi infusioonikott:
 - Süstige aeglaselt nõutav maht etapis 3) manustamiskõlblikuks muudetud lahust õige suurusega steriilsesse infusioonikotti.
 - Lisage aeglaselt piisav kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, et saada nõutav lõplik infusioonimaht (vältides vahu teket kotis).
 - Eeltäidetud infusioonikott:
 - Tõmmake naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega eeltäidetud infusioonikotist välja selline kogus füsioloogilist lahust, et saada lõplik maht, nagu kirjeldatud tabelis 12.
 - Lisage aeglaselt infusioonikotti nõutav kogus etapis 3) manustamiskõlblikuks muudetud lahust (vältides vahu teket kotis).
- 7) Segamiseks keerake süstal või infusioonikott ettevaatlikult tagurpidi. Mitte loksutada. Kuna tegemist on valgulahusega, võib mõnikord pärast lahjendamist esineda kergelt hõljuvat sadet (kirjeldatud kui peened läbipaistvad kiud).
- 8) Lahjendatud lahus tuleb manustamise ajal suunata läbi süsteemisese valku siduva 0,2 µm filtri.
- 9) Kui infusioon on lõppenud, tuleb infusioonisüsteem naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega läbi loputada, kasutades sama infusiooniirust, nagu infusiooni viimases etapis.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1659/001
EU/1/22/1659/002
EU/1/22/1659/003
EU/1/22/1659/004
EU/1/22/1659/005
EU/1/22/1659/006
EU/1/22/1659/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. juuni 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Iirimaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Xenpozyme'i turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima koolitusprogrammi sisus ja vormis, kaasa arvatud teabe edastamise vahendid, levitamise viisid ja programmi mis tahes muud aspektid.

Koolitusprogrammi eesmärk on minimeerida spetsiifilisi ohutuslaseid riske.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Xenpozyme'i turustatakse, antakse kõigile tervishoiutöötajatele ja patsientidele/hooldajatele, kes puutuvad kokku Xenpozyme'i määramise, väljastamise ja kasutamisega, ligipääs või teavitus järgmisest koolitussõnumist, mida levitatakse kutseorganisatsioonide kaudu:

- Tervishoiutöötaja koolitusmaterjalid
- Patsiendi/hooldaja koolitusmaterjalid

1. Tervishoiutöötaja koolitusmaterjalid:

1.1 Juhend tervishoiutöötajatele, kes töötavad patsiendi kodus, sh õdedele:

Tervishoiutöötajate juhendis on järgmised põhielemendid:

- Esilehel ravi määranud arsti / raviarsti / keskuse kontaktandmed, mille kaudu saab igal ajal ühendust võtta.
- Meeldetuletus lugeda enne ravi alustamist ravimi omaduste kokkuvõtet.
- Et teadvustada immunogeensuse riski, selle jälgimist ja ravi, sisaldab juhend järgnevat teavet:
 - Nõue, et koduinfusiooni tegev tervishoiutöötaja/õde peab olema läbinud vältimatu abi koolituse, ja elustamisvahendid peavad olema käepärast enne ravi alustamist.
 - Infusiooniga seotud reaktsioonide (*Infusion associated reactions*, IAR), raske ülitundlikkusreaktsiooni või anafülaksia nähtude ja sümptomite kirjeldus ning soovitatav tegevus kõrvaltoimete ravimisel, kui need tekivad.
 - Meeldetuletus manustada ainult säilitusannuseid (mg/kg), nagu raviarst / ravi määranud arst on välja kirjutanud.
- Juhised võtta ühendust ravi määranud arsti / raviarstiga, kui patsiendil on tekkinud IAR-i, ülitundlikkuse, anafülaksia nähtusid/sümptomeid või kui patsiendil on vahele jäänud või hilinevad üks või mitu infusiooni.
- Enne koduse infusiooni tegemist tuleb patsiendile teha meditsiiniline läbivaatus.
- Koduse infusiooni nõuded ja korraldus, kaasa arvatud varustus, premedikatsioon ja vältimatu abi.
- Ravimpreparaadi ettevalmistamise, manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamise ja manustamise detailne kirjeldus ja juhised, et ennetada ravimivigade riski. Arvutuste näidis infusioonilahuse ettevalmistamiseks määratud säilitusannuse ja patsiendi kehakaalu alusel koos juhustega arvutuste ja infusiooni kuupäeva dokumenteerimiseks.
- Arvutuste näidist saab kasutada infusiooni üksikasjade dokumenteerimiseks patsiendi haigusloosse.
- Meeldetuletus kontrollida, kas vajatakse lisatarvikuid.

2. Patsiendi koolitusmaterjalid:

2.1 Patsiendi kaart patsientidele/hooldajatele

Patsiendi kaardil on järgmised põhielemendid:

- Juhised patsientidele/hooldajatele otsida kiiresti arstiabi, kui infusiooni ajal või selle järel tekivad või halvenevad ükskõik millised kaardil loetletud IAR-ide, raske ülitundlikkuse või anafülaksia nähud või sümptomid ja teatada kõrvaltoimest raviarstile / ravi määranud arstile.
- Ravi määranud arsti / raviarsti / keskuse kontaktandmed, mille kaudu saab igal ajal ühendust võtta.
- Meeldetuletus fertiilses eas naistele, et nad arutaksid ravi määranud arstiga / raviarstiga efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadust ravi ajal ja 14 päeva jooksul pärast viimast annust, kui ravi Xenpozyme'iga on katkestatud.
- Meeldetuletus fertiilses eas naistele võtta ühendust ravi määranud arsti / raviarstiga, kui nad arvavad, et võivad olla rasestunud või kui nad planeerivad rasestust.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xenpozyme 4 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
olipudasum alfa

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 4 mg alfaolipudaasi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka:

L-metioniin

Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat

Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat

Sahharoos

Lisainfot vaata pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal

5 viaali

10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Lisateabe saamiseks skaneerige QR-kood või minge lehele www.xenpozyme.info.sanofi

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutada kohe pärast lahjendamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1659/005 1 viaal
EU/1/22/1659/006 5 viaali
EU/1/22/1659/007 10 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xenpozyme 4 mg kontsentraadi pulber
olipudasum alfa
i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

4 mg

6. MUU

Sanofi B.V.-NL

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xenpozyme 20 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
olipudasum alfa

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 20 mg alfaolipudaasi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka:
L-metioniin
Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Sahharoos
Lisainfot vaata pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal
5 viaali
10 viaali
25 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

Lisateabe saamiseks skaneerige QR-kood või minge lehele www.xenpozyme.info.sanofi

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutada kohe pärast lahjendamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1659/001 1 viaal
EU/1/22/1659/002 5 viaali
EU/1/22/1659/003 10 viaali
EU/1/22/1659/004 25 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xenpozyme 20 mg kontsentraadi pulber
olipudasum alfa
i.v. pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg

6. MUU

Sanofi B.V.-NL

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xenpozyme 4 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber Xenpozyme 20 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber alfaolipudaas (*olipudasum alfa*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xenpozyme ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xenpozyme'i teile manustamist
3. Kuidas Xenpozyme'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xenpozyme'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xenpozyme ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Xenpozyme

Xenpozyme sisaldab ensüümi, mida nimetatakse alfaolipudaasiks.

Milleks Xenpozyme'i kasutatakse

Xenpozyme'i kasutatakse päriliku häire raviks, mida nimetatakse happelise sfingomüelinaasi puuduseks (*acid sphingomyelinase deficiency, ASMD*). Seda kasutatakse A/B- või B-tüüpi ASMD-ga lastel ja täiskasvanutel ajuga mitteseotud ASMD nähtude ja sümptomite raviks.

Kuidas Xenpozyme toimib

ASMD-ga patsientide organismis puudub teatud ensüümi, happelise sfingomüelinaasi õigesti toimiv variant. Selle tulemusena hakkab organismis ladestuma aine, mida nimetatakse sfingomüeliiniks, mis kahjustab mitmeid elundeid, nagu põrn, maks, süda, kopsud ja veri. Alfaolipudaasi toime on samasugune nagu loomulikul ensüümil ja seega asendab viimast, vähendades sfingomüeliini kogunemist elunditesse ja ravides haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Xenpozyme'i teile manustamist

Xenpozyme'i ei tohi teile manustada

- Kui teil on olnud eluohtlikke allergilisi (anafülaktilisi) reaktsioone alfaolipudaasi (vt allpool lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teil võib tekkida kõrvaltoimeid, mida nimetatakse infusiooniga seotud reaktsioonideks (*infusion associated reactions, IAR*), mille põhjuseks võib olla ravimi infusioon (manustamine tilgutist). Need võivad tekkida ajal, kui Xenpozyme'i teile manustatakse, või 24 tunni jooksul pärast infusiooni.

Siia võivad kuuluda allergilised reaktsioonid (vt lõik 4) ja sümptomid, nagu peavalu, nahapinnast kõrgem sügelev lööve (nõgestöbi), palavik, iiveldus, oksendamine ja nahasügelus.

Kui arvate, et teil on IAR, **öelge seda kohe oma arstile.**

Kui teil tekib infusiooni ajal raske allergiline reaktsioon, peatab arst infusiooni ja annab teile sobivaid ravimeid. Arst hindab Xenpozyme'i järgmiste annuste manustamise riske ja kasu.

Kui teil on kerge või mõõdukas IAR, võib teie arst või õde infusiooni ajutiselt peatada, vähendada infusioonikiirust ja/või vähendada annust.

Samuti võib arst teile anda (või on juba andnud) teisi ravimeid allergiliste reaktsioonide ennetamiseks või raviks.

Arst määrab teile vereanalüüsid, et kontrollida, kui hästi teie maks töötab (määrates teie maksaensüümide aktiivsust) enne ravi alustamist ja edaspidi regulaarsete ajavahemike järel, kui annust kohandatakse (vt lõik 3).

Muud ravimid ja Xenpozyme

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Puudub Xenpozyme'i kasutamise kogemus rasedatel naistel. Xenpozyme võib kahjustada loodet, kui seda manustatakse naisele raseduse ajal. Xenpozyme'i tohib kasutada raseduse ajal üksnes siis, kui see on selgelt vajalik. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 14 päeva pärast viimast annust, kui Xenpozyme'i kasutamine on katkestatud.

Ei ole teada, kas Xenpozyme eritub inimese rinnapiima. Xenpozyme'i leiti loomade piimas. Rääkige arstile, kui te toidate last rinnaga või plaanite seda teha. Teie arst aitab teil otsustada, kas lõpetada imetamine või peatada Xenpozyme'i võtmine, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja Xenpozyme'ist saadavat kasu emale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Xenpozyme võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, sest teil võib tekkida vererõhu langus (mis võib põhjustada minestustunnet).

Xenpozyme sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 0,60 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 4 mg viaalis või 3,02 mg naatriumi ühes 20 mg viaalis. See on võrdne vastavalt 0,03%-ga ja 0,15%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel või noorukitel ja vastavalt $\leq 0,08\%$ -ga ja $\leq 0,38\%$ -ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest alla 16-aastastel lastel.

3. Kuidas Xenpozyme'i manustatakse

Xenpozyme'i manustatakse teile tilkinfusioonina ASMD või teiste ainevahetushaiguste ravile spetsialiseerunud tervishoiutöötaja järelevalve all.

Saadav annus põhineb teie kehakaalul ja manustatakse teile iga kahe nädala järel. Ravi alustatakse ravimi väikese annusega, mida järk-järgult suurendatakse.

Infusioon kestab tavaliselt ligikaudu 3...4 tundi, kuid võib olla ka lühem või pikem sõltuvalt arsti otsusest, samuti võib see olla lühema kestusega sel perioodil, mil teie annust suurendatakse.

Täiskasvanud patsiendid

Xenpozyme'i soovitatav algannus on 0,1 mg ühe kg kehakaalu kohta. Seda suurendatakse plaani järgi iga järgneva annusega, kuni jõutakse soovitatava annuseni 3 mg ühe kg kehakaalu kohta iga 2 nädala

järel. Tavaliselt kulub soovitatud annuseni jõudmiseks 14 nädalat, kuid arsti otsusel võib see aeg olla ka pikem.

Lapsed

Xenpozyme'i soovitatav algannus on 0,03 mg ühe kg kehakaalu kohta. Sellele järgnevaid annuseid suurendatakse plaani järgi kuni soovitatava annuseni 3 mg ühe kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel. Tavaliselt kulub soovitatud annuseni jõudmiseks 16 nädalat, kuid arsti otsusel võib see aeg olla ka pikem.

Infusioon kodus

Teie arst võib kaaluda Xenpozyme'i manustamist kodus, kui te olete jõudnud stabiilse annuseni ja talute infusioone hästi. Kodust tehtavatele infusioonidele ülemineku otsus tuleb teha pärast arsti hinnangut ja soovittust. Kui teil tekib Xenpozyme'i infusiooni ajal kõrvaltoime, võib teiele kodus infusiooni tegev isik lõpetada infusiooni ja alustada sobivat ravi.

Juhend õigeks kasutamiseks

Xenpozyme'i manustatakse intravenoosse infusioonina (tilgutiga veeni). Ravim tarnitakse pulbrina, mis segatakse enne manustamist steriilse veega.

Kui teile manustatakse Xenpozyme'i rohkem, kui ette nähtud

Õelge kohe oma arstile, kui arvate, et teie infusioon erineb tavapärasest.

Kui teil jääb Xenpozyme'i infusioon vahele

On tähtis, et te saate infusioone iga 2 nädala järel. Infusiooni peetakse vahelejäänuks, kui seda ei manustatud 3 päeva jooksul pärast plaanilist aega. Sõltuvalt vahele jäänud annuste arvust on võimalik, et arst peab taas alustama väiksemast annusest.

Kui teil jäi infusioon vahele või kui te ei saa kokkulepitud ajal kohale minna, võtke palun kohe ühendust oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Infusiooniga seotud reaktsioon (IAR) on täheldatud patsiendile ravimi manustamise ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni.

Kõige tõsisemate kõrvaltoimete hulka kuuluvad järsku tekkivad allergilised reaktsioonid, nahapinnast kõrgem sügelev lööve (nõgestõbi), lööve, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja ebaregulaarne südame löögisagedus.

Te peate kohe teatama oma arstile, kui teil tekib IAR või allergiline reaktsioon.

Kui teil tekib infusioonireaktsioon, võidakse teile manustada täiendavaid ravimeid, mis seda ravivad või aitavad edaspidiseid reaktsioone ära hoida. Kui infusioonireaktsioon on raske, võib arst lõpetada Xenpozyme'i infusiooni ja alustada sobivat ravi.

Väga sage (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- Peavalu
- Palavik – kehatemperatuuri tõus
- Nahapinnast kõrgem sügelev lööve (nõgestõbi)
- Iiveldus
- Oksendamine
- Kõhuvalu
- Lihaste valu
- Nahasügelus

- Suurenenud väärtused põletikku näitavates vereanalüüsides

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- Lööve (erinevat tüüpi lööbed, mõnikord koos sügelusega)
- Valu ülakõhus
- Väsimus
- Kõrvalekalded maksafunktsiooni vereanalüüsides
- Kõhulahtisus
- Nahapunetus
- Liigesevalu
- Seljavalu
- Külmaärritus
- Hingamisraskus
- Ebamugavustunne kõhus
- Luuvalu
- Valu
- Madal vererõhk
- Tugevad südamelöögid, mis võivad olla kiired või ebaregulaarsed
- Kiirenenud südamelöögid
- Maksavalu
- Rasked allergilised reaktsioonid
- Tugev kuumatunne
- Kurgu ja kõneaparaadi ärritus
- Pigistus ja turse kurgus
- Vilistav hingamine
- Nahakahjustused (nt tihked nahapinnast kõrgemad või punased tasapinnalised kolded)
- Kiiresti tekkiv nahaalune turse sellistes piirkondades, nagu nägu, kurk, käed ja jalad, mis võib olla eluohtlik, kui kõriturse sulgeb hingamisteed
- Kõhuvalu
- Silmade sügelus või punetus
- Ebamugavustunne silmas
- Nõrkus
- Kõrvalekalded põletikku näitavates analüüsides
- Infusioonikohaga seotud reaktsioonid, sh valu, sügelus või turse

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xenpozyme'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Xenpozyme'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Soovitav kasutada kohe pärast lahjendamist.

Kui ravimit ei kasutata kohe, võib manustamiskõlblikuks muudetud lahust säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Pärast lahjendamist võib lahust säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja seejärel 12 tundi (kaasa arvatud infusiooniaeg) toatemperatuuril.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt või meditsiiniõelt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xenpozyme sisaldab

- Toimeaine on alfaolipudaas. Üks vial sisaldab 4 mg või 20 mg alfaolipudaasi.
 - Teised koostisosad on
 - L-metioniin
 - Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat
 - Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
 - Sahharoos
- vt lõik 2 „Xenpozyme sisaldab naatriumi“

Kuidas Xenpozyme välja näeb ja pakendi sisu

Xenpozyme on infusioonilahuse kontsentradi pulber vialis (4 mg või 20 mg vialis).

Pulber on valge kuni valkjas liofiliseeritud pulber.

Pärast steriilse veega segamist saadakse selge värvitu lahus. Enne infusiooni tuleb lahust edasi lahjendada.

Müügiloo hoidja

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holland

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: + 31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel ja veebilehel www.xenopozyme.info.sanofi või skaneerides nutitelefoni allpoololeva QR-koodi (lisatud ka väliskarbile).

<QR-koodi koht>

<----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lahuse ettevalmistamine annustamiseks

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber tuleb muuta manustamiskõlblikuks steriilse süsteveega, lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja seejärel manustada intravenoosse infusioonina.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise etapid peavad toimuma aseptilistes tingimustes.

Infusioonilahuse ettevalmistamise ajal ei tohi üheski etapis kasutada filtreerivaid seadmeid.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise etappide käigus tuleb vältida vahu teket.

- 1) Tehke kindlaks, mitu viaali on tarvis manustamiskõlblikuks muuta, vastavalt konkreetse patsiendi kehakaalule ja arsti poolt määratud annusele.
Patsiendi kehakaal (kg) × annus (mg/kg) = patsiendi annus (mg). Näiteks, kasutades 20 mg viaale, tuleb patsiendi annus (mg) jagada 20 mg-ga/viaali kohta = manustamiskõlblikuks muudetavate viaalide arv. Kui viaalide arv ei ole täisarv, tuleb see ümardada järgmise täisarvuni.
- 2) Võtke vajalik arv viaale külmkapist välja ja asetage need ligikaudu 20...30 minutiks kõrvale, et need soojeneksid toatemperatuurini.
- 3) Iga viaal tuleb muuta manustamiskõlblikuks, süstides:
1,1 ml steriilset süstevett 4 mg viaali;
5,1 ml steriilset süstevett 20 mg viaali.
Selleks tuleb vedelikku lisada aeglaselt, tilkhaaval mööda viaali siseseina.
- 4) Kallutage ja keerutage iga viaali õrnalt. Igas viaalis tekib 4 mg/ml selge värvitu lahus.
- 5) Kontrollige visuaalselt viaalides olevat manustamiskõlblikuks muudetud lahust tahkete osakeste ja värvimuutuse osas. Xenpozyme'i lahus peab olema selge ja värvitu. Viaale, milles on näha läbipaistmatuid osakesi või värvimuutust, ei tohi kasutada.
- 6) Tõmmake õigest arvust viaalidest välja manustamiskõlblikuks muudetud lahuse maht, mis vastab arsti poolt määratud annusele, ja lahjendage naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega süstlas või infusioonikotis, sõltuvalt infusiooni mahust (vt tabel 1 soovitatavad lõplikud infusioonimahud vastavalt patsiendi vanusele ja/või kehakaalule).

Tabel 1. Soovitatavad infusioonimahud

	Kehakaal ≥ 3 kg kuni < 10 kg	Kehakaal ≥ 10 kg kuni < 20 kg	Kehakaal ≥ 20 kg (< 18-aastased lapsed)	Täiskasvanud patsiendid (≥ 18-aastased)
Annus (mg/kg)	Lõplik infusioonimaht (ml)	Lõplik infusioonimaht (ml)	Lõplik infusioonimaht (ml)	Lõplik infusioonimaht (ml)
0,03	Erinevad mahud kehakaalu alusel	Erinevad mahud kehakaalu alusel	5	NA
0,1	Erinevad mahud kehakaalu alusel	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

- Laste erinevad lõplikud infusioonimahud kehakaalu alusel (vt tabel 1):
 - Valmistage ette infusioonilahus kontsentratsiooniga 0,1 mg/ml, tõmmates tühja 10 ml süstlasse 0,25 ml (1 mg) etapis 3) manustamiskõlblikuks muudetud lahust ja 9,75 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.
 - Arvutage maht (ml), mis on vajalik patsiendi annuse saamiseks (mg).
Näide: 0,3 mg ÷ 0,1 mg/ml = 3 ml
- Lahjendamise juhised lõplikule mahule 5 ml kuni ≤ 20 ml, kui kasutatakse süstalt:
 - Süstige nõutav maht manustamiskõlblikuks muudetud lahust aeglaselt süstlasse mööda tühja süstla siseseina.

- Lisage aeglaselt piisav kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, et saada nõutav lõplik infusioonimaht (vältides vahu teket süstlas).
- Lahjendamise juhised lõplikule mahule ≥ 50 ml, kui kasutatakse infusioonikotti:
 - Tühi infusioonikott:
 - Süstige aeglaselt nõutav maht etapis 3) manustamiskõlblikuks muudetud lahust õige suurusega steriilsesse infusioonikotti.
 - Lisage aeglaselt piisav kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, et saada nõutav lõplik infusioonimaht (vältides vahu teket kotis).
 - Eeltäidetud infusioonikott:
 - Tõmmake naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega eeltäidetud infusioonikotist välja selline kogus füsioloogilist lahust, et saada lõplik maht, nagu kirjeldatud tabelis 1.
 - Lisage aeglaselt infusioonikotti nõutav kogus etapis 3) manustamiskõlblikuks muudetud lahust (vältides vahu teket kotis).
- 7) Segamiseks keerake süstal või infusioonikott ettevaatlikult tagurpidi. Mitte loksutada. Kuna tegemist on valgulahusega, võib mõnikord pärast lahjendamist esineda kergelt hõljuvat sadet (kirjeldatud kui peened läbipaistvad kiud).
- 8) Lahjendatud lahus tuleb manustamise ajal suunata läbi süsteemisese valku siduva 0,2 μm filtri.
- 9) Kui infusioon on lõppenud, tuleb infusioonisüsteem naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega läbi loputada, kasutades sama infusiooniirust, nagu infusiooni viimases etapis.

IV LISA

**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE
MUUTMISE ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet alfaolipudaasi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised:

silmas pidades olemasolevaid andmeid kliinilistest ja tervishoiutöötajate allikatest mõnikord tõsiste infusiooniga seotud reaktsioonide kohta (sh neli üleannustamise juhtu lastel, mis tulenesid vigadest annuse eskaleerimise skeemi järgimisel) ja usutavat toimemehhanismi, jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et alfaolipudaasi sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Inimravimite komitee, olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustega ja soovituste alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Alfaolipudaasi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et alfaolipudaasi sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovitab muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.