

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Xenpozyme 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Xenpozyme 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Xenpozyme 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Jedna bočica sadrži 4 mg olipudaze alfa*.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 0,60 mg natrija.

Xenpozyme 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Jedna bočica sadrži 20 mg olipudaze alfa*.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 3,02 mg natrija.

Nakon rekonstitucije jedna bočica sadrži 4 mg olipudaze alfa po ml. Rekonstituirani se sadržaj svake bočice mora dodatno razrijediti prije primjene (vidjeti dio 6.6).

*Olipudaza alfa rekombinantna je ljudska kisela sfingomijelinaza koja se proizvodi u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju (prašak za koncentrat).
Bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xenpozyme je indiciran kao enzimska nadomjesna terapija za liječenje manifestacija nedostatka kisele sfingomijelinaze (engl. *acid sphingomyelinase deficiency*, ASMD) izvan središnjeg živčanog sustava (SŽS) u pedijatrijskih i odraslih bolesnika s ASMD-om tipa A/B ili tipa B.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Xenpozyme mora se provoditi pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju ASMD-a ili drugih nasljednih metaboličkih poremećaja. Infuziju lijeka Xenpozyme mora primijeniti zdravstveni radnik kojemu je dostupna odgovarajuća medicinska potpora za zbrinjavanje mogućih teških reakcija, kao što su ozbiljne sistemske reakcije preosjetljivosti.

Doziranje

Brza metabolizacija nakupljenog sfingomijelina olipudazom alfa dovodi do stvaranja proupalnih razgradnih produkata, koji mogu izazvati reakcije na infuziju i/ili prolazan porast vrijednosti jetrenih enzima.

Liječenje lijekom Xenpozyme uvijek se mora započeti pridržavajući se rasporeda postupnog povećanja doze (vidjeti u nastavku) kako bi se smanjio rizik od reakcija na infuziju, uključujući reakcije akutne faze i povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza. Potrebno je pridržavati se svih uputa za doziranje i primjenu (vidjeti u nastavku), te za pripremu i rukovanje (vidjeti dio 6.6) kako bi se izbjegao rizik od predoziranja (vidjeti dio 4.9). Treba obratiti pažnju na to da se postupno povećanje doze za pedijatrijske bolesnike razlikuje od onog za odrasle. Dodatno se, uz pridržavanje rasporeda postupnog povećanja doze, svaka doza mora primijeniti i u skladu s propisanim postupnim prilagodbama brzine infuzije (vidjeti Tablice 3 i 4).

Za propuštene doze također vidjeti u nastavku. Primjenu infuzije kod kuće treba razmotriti u bolesnika tek nakon faze postupnog povećanja doze.

Doza lijeka Xenpozyme određuje se na temelju stvarne tjelesne težine u bolesnika kojima je indeks tjelesne mase (ITM) ≤ 30 , odnosno na temelju optimalne tjelesne težine u bolesnika kojima je ITM > 30 (vidjeti odlomak „Bolesnici kojima je ITM > 30 “).

Odrasli

Faza postupnog povećanja doze

Preporučena početna doza lijeka Xenpozyme za odrasle iznosi 0,1 mg/kg* (za dodatne smjernice vidjeti i odlomak „Propuštene doze“). Ta se doza zatim povećava u skladu s rasporedom povećanja doze prikazanim u Tablici 1:

Tablica 1. Raspored povećanja doze u odraslih

Odrasli bolesnici (≥ 18 godina)	
Prva doza (1. dan/0. tjedan)	0,1 mg/kg*
Druga doza (2. tjedan)	0,3 mg/kg*
Treća doza (4. tjedan)	0,3 mg/kg*
Četvrta doza (6. tjedan)	0,6 mg/kg*
Peta doza (8. tjedan)	0,6 mg/kg*
Šesta doza (10. tjedan)	1 mg/kg*
Sedma doza (12. tjedan)	2 mg/kg*
Osma doza (14. tjedan)	3 mg/kg* (preporučena doza održavanja)

*Za bolesnike kojima je ITM ≤ 30 koristit će se stvarna tjelesna težina. Za bolesnike kojima je ITM > 30 koristit će se optimalna tjelesna težina kako je opisano u nastavku.

Faza održavanja

Preporučena doza lijeka Xenpozyme za terapiju održavanja iznosi 3 mg/kg* svaka 2 tjedna.

*Za bolesnike kojima je ITM ≤ 30 koristit će se stvarna tjelesna težina. Za bolesnike kojima je ITM > 30 koristit će se optimalna tjelesna težina kako je opisano u nastavku.

Pedijatrijska populacija

Faza postupnog povećanja doze

Preporučena početna doza lijeka Xenpozyme za pedijatrijske bolesnike iznosi 0,03 mg/kg*. Ta se doza zatim povećava u skladu s rasporedom povećanja doze prikazanim u Tablici 2A:

Tablica 2A: Raspored povećanja doze u pedijatrijskih bolesnika

Pedijatrijski bolesnici (0 do < 18 godina)	
Prva doza (1. dan/0. tjedan)	0,03 mg/kg*
Druga doza (2. tjedan)	0,1 mg/kg*
Treća doza (4. tjedan)	0,3 mg/kg*
Četvrta doza (6. tjedan)	0,3 mg/kg*
Peta doza (8. tjedan)	0,6 mg/kg*
Šesta doza (10. tjedan)	0,6 mg/kg*
Sedma doza (12. tjedan)	1 mg/kg*
Osma doza (14. tjedan)	2 mg/kg*
Deveta doza (16. tjedan)	3 mg/kg* (preporučena doza održavanja)

*Za bolesnike kojima je $ITM \leq 30$ koristit će se stvarna tjelesna težina. Za bolesnike kojima je $ITM > 30$ koristit će se optimalna tjelesna težina kako je opisano u nastavku.

Faza održavanja

Preporučena doza lijeka Xenpozyme za terapiju održavanja iznosi 3 mg/kg* svaka 2 tjedna.

*Za bolesnike kojima je $ITM \leq 30$ koristit će se stvarna tjelesna težina. Za bolesnike kojima je $ITM > 30$ koristit će se optimalna tjelesna težina kako je opisano u nastavku.

Bolesnici kojima je $ITM > 30$

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika kojima je indeks tjelesne mase (ITM) > 30 tjelesna težina koja se koristi za izračun doze lijeka Xenpozyme procjenjuje se sljedećom metodom (u fazi postupnog povećanja doze i fazi održavanja).

Tjelesna težina (kg) koja će se koristiti za izračun doze = $30 \times (\text{stvarna visina u m})^2$

Primjer:

Za bolesnike kojima je:

ITM 38

tjelesna težina 110 kg

visina 1,7 m

Doza koju treba primijeniti izračunat će se na temelju procijenjene tjelesne težine od $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Propuštene doze

Doza se smatra propuštenom ako se ne primijeni unutar 3 dana od planiranog datuma. Ako bolesnik propusti dozu lijeka Xenpozyme, sljedeću dozu treba primiti što je prije moguće na način opisan u nastavku. Nakon toga termin za primjenu lijeka treba zakazati svaka 2 tjedna od datuma posljednje primjene. Raspored postupnog povećanja doze kod primjene lijeka Xenpozyme sprječava brzo oslobađanje katabolita, koji mogu dovesti do ozbiljne toksičnosti, poput upale jetre / povećanja vrijednosti transaminaza, ozbiljnih i po život opasnih reakcija povezanih s infuzijom ili čak smrti (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 4.9). Bolesnik kod kojeg sfingomijelin nije u velikoj mjeri uklonjen ili se sumnja na ponovno nakupljanje zbog propuštenih doza, treba ponovno započeti liječenje s nižom dozom.

Tablica 2B: Preporuke za doziranje lijeka Xenpozyme kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika nakon jedne ili više propuštenih doza

Uzastopne propuštene doze	Faza postupnog povećanja doze	Faza održavanja
Ako bolesnik propusti 1 infuziju*:	Treba primijeniti posljednju dozu koju je bolesnik podnosio, a zatim nastaviti postupno povećavati dozu u skladu s	Treba primijeniti dozu održavanja i u skladu s tim prilagoditi raspored primjene lijeka.

	rasporedom povećanja doze za odrasle (Tablica 1) ili pedijatrijske bolesnike (Tablica 2A).	
Ako bolesnik propusti 2 uzastopne infuzije*:	Treba primijeniti dozu za 1 razinu nižu u odnosu na posljednju dozu koju je bolesnik podnosio (pri čemu minimalna doza iznosi 0,3 mg/kg), a zatim nastaviti postupno povećavati dozu u skladu s rasporedom povećanja doze u Tablicama 1 ili 2A.	Treba primijeniti dozu za 1 razinu nižu u odnosu na dozu održavanja (tj. 2 mg/kg). Kod sljedećih infuzija treba primijeniti dozu održavanja (3 mg/kg) svaka 2 tjedna.
Ako bolesnik propusti 3 ili više uzastopnih infuzija:	Kod odraslih bolesnika koji nisu dovršili raspored postupnog povećanja doze, treba ponovno započeti raspored povećanja doze prikazan u Tablici 1 počevši od prve doze povećanja. Kod pedijatrijskih bolesnika koji nisu dovršili raspored postupnog povećanja doze, treba ponovno započeti raspored povećanja doze prikazan u Tablici 2A počevši od prve doze povećanja.	Kod odraslih bolesnika koji su propustili 3 ili više uzastopnih doza održavanja tijekom kojih se sfingomijelin mogao ponovno nakupiti, savjetuje se liječniku da ponovno započne raspored povećanja doze prikazan u Tablici 1 počevši od prve doze povećanja. Kod pedijatrijskih bolesnika koji su propustili 3 ili više uzastopnih doza održavanja tijekom kojih se sfingomijelin mogao ponovno nakupiti, savjetuje se liječniku da ponovno započne raspored povećanja doze prikazan u Tablici 2A počevši od prve doze povećanja.

* Ako se pri sljedećoj planiranoj infuziji nakon propuštene doze primjenjuje doza od 0,3 ili 0,6 mg/kg, tu dozu treba primijeniti dvaput u skladu s rasporedom u Tablicama 1 i 2A.

Praćenje vrijednosti transaminaza

Vrijednosti transaminaza (alanin aminotransferaze [ALT] i aspartat aminotransferaze [AST]) treba odrediti prije početka liječenja i pratiti tijekom svake faze postupnog povećanja doze (vidjeti dio 4.4). Ako su razine transaminaza prije primjene infuzije više od početnih vrijednosti i > 2 puta iznad gornje granice normale (GGN), može se prilagoditi doza lijeka Xenpozyme (ponovno primijeniti istu razinu doze ili je smanjiti) ili privremeno odgoditi liječenje, ovisno o stupnju povišenja vrijednosti transaminaza. Ako bolesniku treba prilagoditi dozu ili privremeno prekinuti liječenje, pri ponovnom uvođenju liječenja treba postupno povećavati dozu u skladu s rasporedom u Tablici 1 za odrasle odnosno Tablici 2A za pedijatrijske bolesnike te slijediti preporuke za propuštene doze (vidjeti odlomak „Propuštene doze“).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Xenpozyme je namijenjen samo za intravensku primjenu. Infuzije treba primjenjivati korak po korak, po mogućnosti infuzijskom pumpom.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja otopina se primjenjuje intravenskom infuzijom. Brzina infuzije smije se postupno povećavati tijekom infuzije samo ako nema reakcija na infuziju (u slučaju reakcija na infuziju vidjeti dio 4.4). Brzina i trajanje infuzije (+/- 5 min) u svakom koraku detaljno su opisani u Tablici 3 i Tablici 4.

Prilikom određivanja brzine infuzije u Tablicama 3 i 4, upotrijebite razinu doze iz rasporeda postupnog povećanja doze, koja se nalazi u Tablici 1 (odrasli) ili Tablici 2A (pedijatrijski bolesnici).

Tablica 3. Brzina i trajanje infuzije u odraslih bolesnika

Doza* (mg/kg)	Brzina infuzije Trajanje infuzije				Približno trajanje infuzije
	1. korak	2. korak	3. korak	4. korak	
0,1	20 ml/h tijekom 20 min	60 ml/h tijekom 15 min	NP	NP	35 min
0,3 – 3	3,33 ml/h tijekom 20 min	10 ml/h tijekom 20 min	20 ml/h tijekom 20 min	33,33 ml/h tijekom 160 min	220 min

h: sat; min: minuta; NP: nije primjenjivo

*Razina doze iz rasporeda postupnog povećanja doze u Tablici 1

Tablica 4. Brzina i trajanje infuzije u pedijatrijskih bolesnika

Doza* (mg/kg)	Brzina infuzije Trajanje infuzije				Približno trajanje infuzije
	1. korak	2. korak	3. korak	4. korak	
0,03	0,1 mg/kg/h za čitavog trajanja infuzije	NP	NP	NP	18 min
0,1	0,1 mg/kg/h tijekom 20 min	0,3 mg/kg/h nadalje	NP	NP	35 min
0,3	0,1 mg/kg/h tijekom 20 min	0,3 mg/kg/h tijekom 20 min	0,6 mg/kg/h nadalje	NP	60 min
0,6	0,1 mg/kg/h tijekom 20 min	0,3 mg/kg/h tijekom 20 min	0,6 mg/kg/h tijekom 20 min	1 mg/kg/h nadalje	80 min
1					100 min
2					160 min
3					220 min

h: sat; min: minuta; NP: nije primjenjivo

*Razina doze iz rasporeda postupnog povećanja doze u Tablici 2A

Tijekom infuzije treba pratiti znakove i simptome reakcija na infuziju, kao što su glavobolja, urtikarija, pireksija, mučnina i povraćanje te drugi znakovi ili simptomi preosjetljivosti. Ovisno o težini simptoma, može se smanjiti brzina infuzije te privremeno ili trajno prekinuti njezina primjena i po potrebi uvesti odgovarajuće liječenje.

U slučaju teške reakcije preosjetljivosti i/ili anafilaktičke reakcije liječenje lijekom Xenpozyme treba odmah prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Po završetku infuzije (kad se štrcaljka ili infuzijska vrećica isprazne) infuzijsku liniju treba isprati otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), i to pri brzini jednakoj brzini infuzije korištenoj u posljednjem koraku infuzije.

Primjena infuzije kod kuće tijekom faze održavanja

U bolesnika koji primaju dozu održavanja i koji dobro podnose infuzije može se razmotriti primjena infuzija kod kuće pod nadzorom zdravstvenog radnika. Odluka da se bolesnika prebaci na primjenu infuzija kod kuće donosi se na temelju ocjene i preporuke nadležnog liječnika.

Tijekom primjene lijeka Xenpozyme na raspolaganju treba imati odgovarajuću medicinsku potporu, uključujući osoblje obučeno za liječenje hitnih medicinskih stanja. U slučaju anafilaktičkih ili drugih akutnih reakcija potrebno je odmah prekinuti infuziju lijeka Xenpozyme, uvesti odgovarajuće liječenje i potražiti liječničku pomoć. U slučaju teških reakcija preosjetljivosti sljedeće infuzije smiju se primijeniti isključivo u uvjetima u kojima je dostupna oprema za oživljavanje. Doza i brzina infuzije korištene u kućnim uvjetima trebaju ostati iste kao one koje su korištene u nadziranom kliničkim uvjetima i ne smiju se promijeniti bez nadzora nadležnog liječnika. U slučaju propuštenih doza ili odgođene infuzije treba se obratiti nadležnom liječniku, jer će se naknadne infuzije možda provoditi u nadziranom kliničkim uvjetima.

4.3 Kontraindikacije

Po život opasna preosjetljivost (anafilaktička reakcija) na olipudazu alfa ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Izostanak prolaska kroz krvno-moždanu barijeru

Ne očekuje se da će Xenpozyme proći kroz krvno-moždanu barijeru ni modulirati manifestacije bolesti u SZS-u.

Reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju javile su se u približno 60% bolesnika koji su primali Xenpozyme u kliničkim ispitivanjima. Te su reakcije na infuziju uključivale reakcije preosjetljivosti i reakcije akutne faze (vidjeti dio 4.8). Najčešće reakcije na infuziju bile su glavobolja, urtikarija, pireksija, mučnina i povraćanje (vidjeti dio 4.8). Reakcije na infuziju obično su se javljale u razdoblju od primjene infuzije do 24 sata po njezinu završetku.

Ozbiljne nuspojave, uključujući smrt, javile su se nakon predoziranja tijekom faze postupnog povećanja doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.9).

Preosjetljivost/anafilaksija

U bolesnika liječenih lijekom Xenpozyme prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). U kliničkim su se ispitivanjima reakcije preosjetljivosti javile u 9 (22,5%) odraslih i 9 (45%) pedijatrijskih bolesnika, uključujući jednog pedijatrijskog bolesnika s anafilaksijom.

Liječenje

Bolesnike treba pažljivo nadzirati tijekom infuzije i još neko vrijeme nakon njezine primjene u skladu s kliničkom prosudbom. Bolesnike se mora upoznati s mogućim simptomima preosjetljivosti/anafilaksije i uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se ti simptomi pojave. Liječenje reakcija na infuziju treba se temeljiti na težini znakova i simptoma, a može uključivati privremeni prekid infuzije lijeka Xenpozyme, smanjenje brzine infuzije i/ili uvođenje odgovarajućeg liječenja.

U slučaju teške preosjetljivosti ili anafilaksije treba odmah prekinuti primjenu lijeka Xenpozyme i uvesti odgovarajuće liječenje. Nadležni liječnik treba ocijeniti rizike i koristi ponovne primjene lijeka Xenpozyme nakon pojave anafilaksije ili teške reakcije preosjetljivosti. Ako razmatra ponovnu primjenu lijeka Xenpozyme nakon anafilaksije, nadležni liječnik treba se obratiti lokalnom predstavniku tvrtke Sanofi za savjete o ponovnoj primjeni lijeka. U bolesnika s teškom preosjetljivošću može se razmotriti postupak desenzibilizacije na Xenpozyme (vidjeti dio 4.8). U takvih bolesnika treba postupati uz izniman oprez i imati odgovarajuću opremu za oživljavanje na raspolaganju kod ponovne primjene lijeka Xenpozyme.

U slučaju blagih ili umjerenih reakcija na infuziju može se smanjiti brzina infuzije ili privremeno prekinuti njezina primjena, produljiti trajanje svakog koraka primjene pojedine infuzije i/ili smanjiti doza lijeka Xenpozyme. Ako bolesniku treba smanjiti dozu, pri njezinom ponovnom povećanju treba slijediti raspored opisan u Tablici 1 za odrasle odnosno Tablici 2A za pedijatrijske bolesnike (vidjeti dio 4.2).

Bolesnici mogu primiti premedikaciju antihistaminicima, antipireticima i/ili glukokortikoidima da bi se spriječile ili ublažile alergijske reakcije.

Imunogenost

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika prijavljena je pojava protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja u sklopu kliničkih ispitivanja (vidjeti dio 4.8). Reakcije na infuziju i reakcije preosjetljivosti mogu se javiti neovisno o razvoju protutijela na lijek. Većina reakcija na infuziju i reakcija preosjetljivosti bila je blaga ili umjerena i zbrinjavala se u skladu sa standardnom kliničkom praksom. U bolesnika kod kojih se javila teška reakcija preosjetljivosti na olipudazu alfa može se razmotriti testiranje na IgE protutijela na lijek.

Premda u kliničkim ispitivanjima nije prijavljen gubitak djelotvornosti, u slučaju gubitka odgovora na liječenje može se razmotriti testiranje na IgG protutijela na lijek.

Prolazna povišenja vrijednosti transaminaza

U kliničkim ispitivanjima lijeka Xenpozyme prijavljena su prolazna povišenja vrijednosti transaminaza (ALT ili AST), koja su opažena unutar 24 – 48 sati nakon infuzije lijeka tijekom faze postupnog povećanja doze (vidjeti dio 4.8). Te su se povišene vrijednosti transaminaza do sljedeće planirane infuzije u pravilu vratile na razine opažene prije infuzije lijeka Xenpozyme.

Vrijednosti transaminaza (ALT i AST) treba odrediti unutar mjesec dana prije početka liječenja lijekom Xenpozyme (vidjeti dio 4.2). Tijekom faze postupnog povećanja doze ili po nastavku liječenja nakon propuštenih doza vrijednosti transaminaza treba izmjeriti unutar 72 sata prije sljedeće planirane infuzije lijeka Xenpozyme. Ako su tijekom faze postupnog povećanja doze početne vrijednosti transaminaza ili vrijednosti izmjerene prije primjene infuzije $> 2 \times \text{GGN}$, treba ih ponovno izmjeriti unutar 72 sata nakon završetka infuzije. Ako su razine transaminaza prije primjene infuzije više od početnih vrijednosti i $> 2 \times \text{GGN}$, može se prilagoditi doza lijeka Xenpozyme (ponovno primijeniti istu razinu doze ili je smanjiti) ili privremeno odgoditi liječenje, ovisno o stupnju povišenja vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.2).

Kad se dosegne preporučena doza održavanja, vrijednosti transaminaza mogu se mjeriti u sklopu rutinskog kliničkog kontroliranja ASMD-a.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 0,60 mg natrija po bočici od 4 mg ili 3,02 mg natrija po bočici od 20 mg, što odgovara 0,03 odnosno 0,15% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija za odrasle ili adolescente i $\leq 0,08\%$ odnosno $\leq 0,38\%$ maksimalnog prihvatljivog dnevnog unosa natrija za djecu mlađu od 16 godina prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Budući da je olipudaza alfa rekombinantni ljudski protein, ne očekuju se interakcije s drugim lijekovima posredovane citokromom P450.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi savjetuje se korištenje učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i 14 dana nakon zadnje doze lijeka Xenpozyme ako se liječenje prekine.

Trudnoća

Podaci o primjeni olipudaze alfa u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Primjena lijeka Xenpozyme ne preporučuje se u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim u slučajevima kada moguća korist za majku nadilazi moguće rizike, uključujući one za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se olipudaza alfa u majčino mlijeko. Olipudaza alfa otkrivena je u mlijeku miševa u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobiti liječenja za ženu, mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje lijekom Xenpozyme.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima olipudaze alfa na plodnost muškaraca i žena. Podaci iz ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da je u kliničkim ispitivanjima prijavljena hipotenzija, Xenpozyme može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ozbiljne nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Xenpozyme bile su ekstrasistole, koje su se javile u 1 (2,5%) odraslog bolesnika s kardiomiopatijom u anamnezi, te anafilaktička reakcija, urtikarija, osip, preosjetljivost i povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, od kojih je svaka zabilježena u 1 (5%) pedijatrijskog bolesnika. Incidencija ozbiljnih reakcija na infuziju povezanih s preosjetljivošću bila je viša u pedijatrijskih nego u odraslih bolesnika. Jedan odrasli bolesnik je prekinuo liječenje zbog ponovljenih štetnih događaja osipa.

Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja (31,7%), urtikarija (26,7%), pireksija (25%), mučnina (20%), bol u abdomenu (16,7%), povraćanje (16,7%), pruritus (13,3%), mialgija (13,3%),

osip (11,7%), bol u gornjem dijelu abdomena (10%), eritem (10%) i povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (11,7%).

Tablični prikaz nuspojava

Analiza objedinjenih podataka o sigurnosti iz 4 klinička ispitivanja (ispitivanje podnošljivosti u odraslih bolesnika, ASCEND, ASCEND-Peds i produžetak ispitivanja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika) obuhvatila je ukupno 60 bolesnika (40 odraslih i 20 pedijatrijskih bolesnika) koji su primali Xenpozyme u dozama do 3 mg/kg svaka 2 tjedna.

Nuspojave prijavljene u toj analizi objedinjenih podataka o sigurnosti iz kliničkih ispitivanja navedene su u Tablici 5 prema organskim sustavima i kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 5. Nuspojave u bolesnika liječenih lijekom Xenpozyme prema analizi objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	
	Vrlo često	Često
Poremećaji imunološkog sustava		anafilaksija i preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	
Poremećaji oka		hiperemija oka, nelagoda u oku, svrbež oka
Srčani poremećaji		palpitacije, tahikardija
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, navala vrućine, crvenilo
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		edem ždrijela, oticanje ždrijela, stezanje u grlu, piskanje pri disanju, nadražnost grkljana, dispneja, nadražnost grla
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, bol u abdomenu, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena	proljev, nelagoda u abdomenu, bol u probavnom sustavu
Poremećaji jetre i žuči		bol u jetri
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija, pruritus, osip, eritem	angioedem, izbijanje kožnih promjena na istom mjestu, papularni osip, makularni osip, makulopapularni osip, eritemski osip, pruritički osip, morbiliformni osip, papule, makule
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	bol u kostima, artralgijska bol u leđima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	bol, zimica, bol na mjestu uvođenja katetera, reakcija na mjestu uvođenja katetera, pruritus na mjestu uvođenja katetera, oticanje na mjestu uvođenja katetera, umor, astenija
Pretrage	povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene serumske vrijednosti feritina, odstupanja u vrijednostima C-reaktivnog proteina, povišena tjelesna temperatura

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na infuziju, uključujući reakcije preosjetljivosti/anafilaktičke reakcije

Reakcije na infuziju prijavljene su u 57,5% odraslih i 65% pedijatrijskih bolesnika. Najčešće prijavljeni simptomi reakcija na infuziju u odraslih bolesnika bili su glavobolja (25%), mučnina (17,5%), urtikarija (17,5%), mialgija (12,5%), artralgijska bol (10%), pireksija (10%), pruritus (10%), povraćanje (7,5%) bol u abdomenu (7,5%), eritem (7,5%) i umor (7,5%). Najčešće prijavljeni simptomi reakcija na infuziju u pedijatrijskih bolesnika bili su pireksija (40%), urtikarija (40%), povraćanje (30%), povišene vrijednosti C reaktivnog proteina (20%), glavobolja (20%), mučnina (20%), eritem (15%), osip (15%), povišene serumske vrijednosti feritina

(15%), bol u abdomenu (10%) i pruritus (10%). Reakcije na infuziju obično su se javljale u razdoblju od primjene infuzije do 24 sata po njezinu završetku.

U kliničkim su se ispitivanjima reakcije na infuziju povezane s preosjetljivošću, uključujući anafilaksiju, javile u 30% bolesnika (22,5% odraslih i 45% pedijatrijskih bolesnika). Najčešće prijavljeni simptomi reakcija na infuziju povezanih s preosjetljivošću bili su urtikarija (25%), pruritus (10%), eritem (10%) i osip (8,3%).

Anafilaktičke reakcije prijavljene su u pedijatrijskih bolesnika u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet. U nekih od tih bolesnika otkrivena su IgE protutijela protiv olipudaze alfa. Iako je prilagođeni režim desenzibilizacije omogućio određenim bolesnicima nastavak dugoročnog liječenja preporučenom dozom održavanja, postoje i slučajevi u kojima desenzibilizacija nije bila uspješna, a liječenje je moralo biti prekinuto zbog anafilaktičkih reakcija prije postizanja doze održavanja.

U 2 odrasla i 3 pedijatrijska bolesnika simptomi reakcija na infuziju bili su povezani s promjenama u vrijednostima laboratorijskih parametara (npr. C-reaktivnog proteina, feritina) koji ukazuju na reakciju akutne faze.

Povišene vrijednosti transaminaza

U nekih bolesnika koji su u sklopu kliničkih ispitivanja primali Xenpozyme javila su se prolazna povišenja vrijednosti transaminaza (ALT ili AST), koja su opažena unutar 24 – 48 sati nakon infuzije lijeka tijekom faze postupnog povećanja doze. Te su se povišene vrijednosti transaminaza do sljedeće planirane infuzije u pravilu vratile na razine opažene prije infuzije lijeka Xenpozyme. Sveukupno su se nakon 52 tjedna liječenja lijekom Xenpozyme srednje vrijednosti ALT-a smanjile za 46,9%, a srednje vrijednosti AST-a za 40,2% u odnosu na početne vrijednosti. Među odraslim je bolesnicima svih 16 bolesnika s povišenim početnim vrijednostima ALT-a imalo ALT unutar normalnog raspona, dok je 10 od 12 bolesnika s povišenim početnim vrijednostima AST-a imalo AST unutar normalnog raspona.

Imunogenost

Sveukupno su se u 19 od 40 (47,5%) odraslih bolesnika i 15 od 20 (75%) pedijatrijskih bolesnika liječenih lijekom Xenpozyme razvila protutijela na lijek tijekom liječenja. Medijan vremena od prve infuzije lijeka Xenpozyme do serokonverzije iznosio je približno 52 tjedna u odraslih i 12 tjedana u pedijatrijskih bolesnika. Većina bolesnika pozitivnih na protutijela na lijek (16 od 19 odraslih i 10 od 15 pedijatrijskih bolesnika) imala je nisku vrijednost titra protutijela na lijek (vršni titar ≤ 400) ili je povratila negativan status protutijela na lijek. Tri odrasla bolesnika pozitivna na protutijela na lijek i četiri pedijatrijska bolesnika pozitivna na protutijela na lijek imala su srednju vrijednost titra protutijela na lijek (vršni titar u rasponu od 800 do 6400). Osam od 19 odraslih i 9 od 15 pedijatrijskih bolesnika pozitivnih na protutijela na lijek imalo je neutralizirajuća protutijela koja su inhibirala aktivnost olipudaze alfa. Samo su 2 odrasla bolesnika i 3 pedijatrijska bolesnika imala neutralizirajuća protutijela zabilježena u više od jedne vremenske točke. U jednog pedijatrijskog bolesnika javila se anafilaktička reakcija i razvila su se IgE protutijela na lijek te IgG protutijela na lijek, čiji je vršni titar iznosio 1600.

Nije opažen utjecaj protutijela na lijek na farmakokinetiku i djelotvornost lijeka Xenpozyme u odrasloj i pedijatrijskoj populaciji. Udio bolesnika s reakcijama na infuziju koje su se javile tijekom liječenja (uključujući reakcije preosjetljivosti) bio je veći među bolesnicima kod kojih su se tijekom liječenja razvila protutijela na lijek nego među onima kod kojih se to nije dogodilo (70,6% naspram 46,2%).

Pedijatrijska populacija

Uz izuzetak više incidencije reakcija na infuziju povezanih s preosjetljivošću u pedijatrijskih nego u odraslih bolesnika, sigurnosni profil lijeka Xenpozyme bio je sličan u pedijatrijskih i odraslih bolesnika.

Dugoročno liječenje

Medijan trajanja izloženosti bio je 4,95 godina (raspon: 0,4 – 9,6 godina) u odraslih bolesnika i 6,15 godina (raspon: 4,3 – 8,2 godine) u pedijatrijskih bolesnika. Sveukupno je obrazac štetnih događaja opažen kod dugoročnog liječenja odraslih i pedijatrijskih bolesnika odgovarao onome opaženome tijekom prve godine liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Slučajevi predoziranja lijekom Xenpozyme prijavljeni su u pedijatrijskih bolesnika tijekom postupnog povećavanja doze. U nekih od tih bolesnika javile su se ozbiljne nuspojave unutar 24 sata od početka liječenja, uključujući smrt. Glavni klinički nalazi uključivali su respiratorno zatajenje, hipotenziju, izrazita povišenja vrijednosti na pretragama jetrene funkcije i gastrointestinalno krvarenje.

Nema poznatog specifičnog protulijeka za predoziranje lijekom Xenpozyme. U slučaju predoziranja, infuziju treba odmah prekinuti, a bolesnika treba pomno pratiti u bolničkom okruženju zbog mogućeg razvoja reakcija na infuziju, uključujući reakcije akutne faze. Za zbrinjavanje nuspojava vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam, enzimi; ATK oznaka: A16AB25

Mehanizam djelovanja

Olipudaza alfa rekombinantna je ljudska kisela sfingomijelinaza koja smanjuje nakupljanje sfingomijelina u organima bolesnika s nedostatkom kisele sfingomijelinaze (ASMD).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost olipudaze alfa ocjenjivala se u 3 klinička ispitivanja (ispitivanju ASCEND u odraslih bolesnika, ASCEND-Peds u pedijatrijskih bolesnika i produžetku ispitivanja u odraslih i pedijatrijskih bolesnika), u kojima je sudjelovao ukupno 61 bolesnik s ASMD-om.

Kliničko ispitivanje u odraslih bolesnika

Ispitivanje ASCEND multicentrično je, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje ponovljenih doza faze II/III, provedeno u odraslih bolesnika s ASMD-om tipa A/B i B. Ukupno je 36 bolesnika bilo randomizirano u omjeru 1:1 za primanje lijeka Xenpozyme ili placeba. U objema se skupinama terapija primjenjivala intravenskom infuzijom jedanput svaka 2 tjedna. Bolesnicima koji su primali olipudazu alfa doza se postupno povećavala od 0,1 mg/kg do ciljne doze od 3 mg/kg. Ispitivanje je bilo podijeljeno u 2 uzastopna razdoblja: randomizirano, placebom kontrolirano, dvostruko slijepo razdoblje za primarnu analizu, koje je trajalo do 52. tjedna, te zatim razdoblje produžetka liječenja, koje je trajalo do 4 godine.

Bolesnici koji su u razdoblju za primarnu analizu bili randomizirani za primanje placeba u razdoblju produžetka liječenja prešli su na aktivni lijek da bi dosegili ciljnu dozu od 3 mg/kg, dok su bolesnici prvobitno randomizirani u skupinu liječenu lijekom Xenpozyme nastavili primati taj lijek.

Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su difuzijski kapacitet pluća za ugljikov monoksid (engl. *diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLco) $\leq 70\%$ predviđene normalne vrijednosti, volumen slezene ≥ 6 puta veći od normalne vrijednosti na temelju oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR) i rezultat za splenomegaliju ≥ 5 . Sveukupno su demografske značajke i značajke bolesti na početku ispitivanja bile slične u objema liječenim skupinama. Medijan dobi bolesnika iznosio je 30 godina (raspon: 18 – 66 godina). Srednja vrijednost (standardno odstupanje [engl. *standard deviation*, SD]) dobi pri dijagnozi ASMD-a iznosila je 18 (18,4) godina. Na početku ispitivanja u 9 od 36 odraslih bolesnika (25%) opažene su neurološke manifestacije koje su odgovarale kliničkoj dijagnozi ASMD-a tipa A/B. Preostalih 27 bolesnika imalo je kliničku dijagnozu koja je odgovarala ASMD-u tipa B.

Ispitivanje je imalo 2 zasebne primarne mjere ishoda za djelotvornost: postotnu promjenu vrijednosti DLco (izražene kao % predviđene normalne vrijednosti) i volumena slezene (izraženog kao višekratnik normalne vrijednosti [engl. *multiple of normal*, MN]) na temelju nalaza MR oslikavanja od početka ispitivanja do 52. tjedna.

Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su postotnu promjenu volumena jetre (MN) i broja trombocita od početka ispitivanja do 52. tjedna. Ocjenjivali su se i farmakodinamički parametri (razine ceramida i lizo-sfingomijelina [deaciliranog oblika SM-a]).

Tijekom 52-tjednog razdoblja za primarnu analizu opažena su poboljšanja srednje vrijednosti postotne promjene % predviđene vrijednosti DLco ($p = 0,0004$) i volumena slezene ($p < 0,0001$), kao i srednje vrijednosti volumena jetre ($p < 0,0001$) i broja trombocita ($p = 0,0185$) u skupini liječenoj lijekom Xenpozyme u odnosu na onu koja je primala placebo. U 26. tjednu liječenja, u kojem je provedena prva ocjena mjera ishoda nakon početka liječenja, opaženo je značajno poboljšanje srednje vrijednosti postotne promjene % predviđene vrijednosti DLco, volumena slezene, volumena jetre i broja trombocita.

Rezultati opaženi u 52. tjednu razdoblja za primarnu analizu detaljno su opisani u Tablici 6.

Tablica 6: Srednje vrijednosti (SD) mjera ishoda za djelotvornost na početku ispitivanja i srednje vrijednosti njihovih postotnih promjena (standardna pogreška [engl. *standard error*, SE]) od početka ispitivanja do 52. tjedna prema metodi najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS)

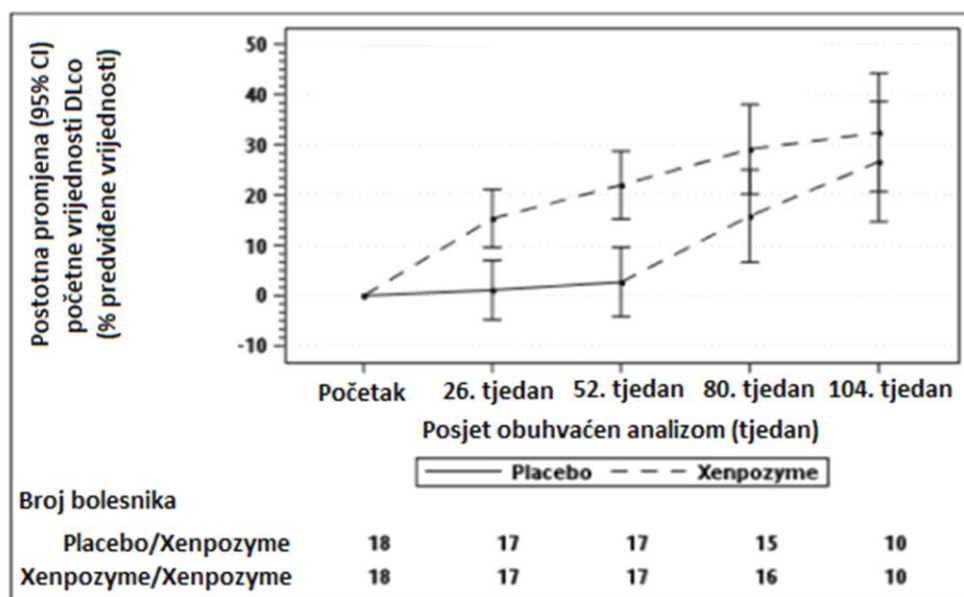
	Placebo (n=18)	Xenpozyme (n=18)	Razlika [95% CI]	p-vrijednost*
Primarne mjere ishoda				
Srednja vrijednost % predviđene vrijednosti DLco na početku ispitivanja	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NP	NP
Postotna promjena % predviđene vrijednosti DLco od početka ispitivanja do 52. tjedna	3 (3,4)	22 (3,3)	19 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Srednja vrijednost volumena slezene (MN) na početku ispitivanja	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NP	NP
Postotna promjena volumena slezene od početka ispitivanja do 52. tjedna	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	< 0,0001
Sekundarne mjere ishoda				
Srednja vrijednost volumena jetre (MN) na početku ispitivanja	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NP	NP
Postotna promjena volumena jetre od početka ispitivanja do 52. tjedna	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	< 0,0001
Srednja vrijednost broja trombocita ($10^9/l$) na početku ispitivanja	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NP	NP
Postotna promjena broja trombocita od početka ispitivanja do 52. tjedna	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

*Statistički značajno nakon prilagodbe za multiplicitet

Nadalje, vrijednosti lizo-sfingomijelina, koje su znatno povišene u plazmi bolesnika s ASMD-om, značajno su se snizile, što ukazuje na smanjenje količine sfingomijelina u tkivu. Srednja (LS) vrijednost postotne promjene plazmatske razine lizo-sfingomijelina prije primjene infuzije od početka ispitivanja do 52. tjedna (SE) iznosila je 77,7% (3,9) u skupini liječenoj lijekom Xenpozyme, u usporedbi s 5,0% (4,2) u onoj koja je primala placebo. Količina sfingomijelina u jetri, utvrđena histopatološkom analizom, smanjila se za 92,0% (SE: 8,1) od početka ispitivanja do 52. tjedna u skupini koja je primala Xenpozyme (naspram +10,3% [SE: 7,8] u onoj koja je primala placebo).

Sedamnaest od 18 bolesnika koji su prethodno primali placebo i 18 od 18 bolesnika koji su prethodno primali olipudazu alfa tijekom 52 tjedna (razdoblje za primarnu analizu) započelo je odnosno nastavilo liječenje olipudazom alfa tijekom razdoblja do 4 godine. Održani učinci olipudaze alfa na mjere ishoda za djelotvornost do 104. tjedna prikazani su na Slikama 1 i 2 i u Tablici 7.

Slika 1: Krivulja srednjih (LS) vrijednosti (95% CI) postotne promjene vrijednosti DLco (% predviđene vrijednosti) od početka ispitivanja do 104. tjedna - modificirana populacija predviđena za liječenje (engl. *modified intent-to-treat*, mITT)

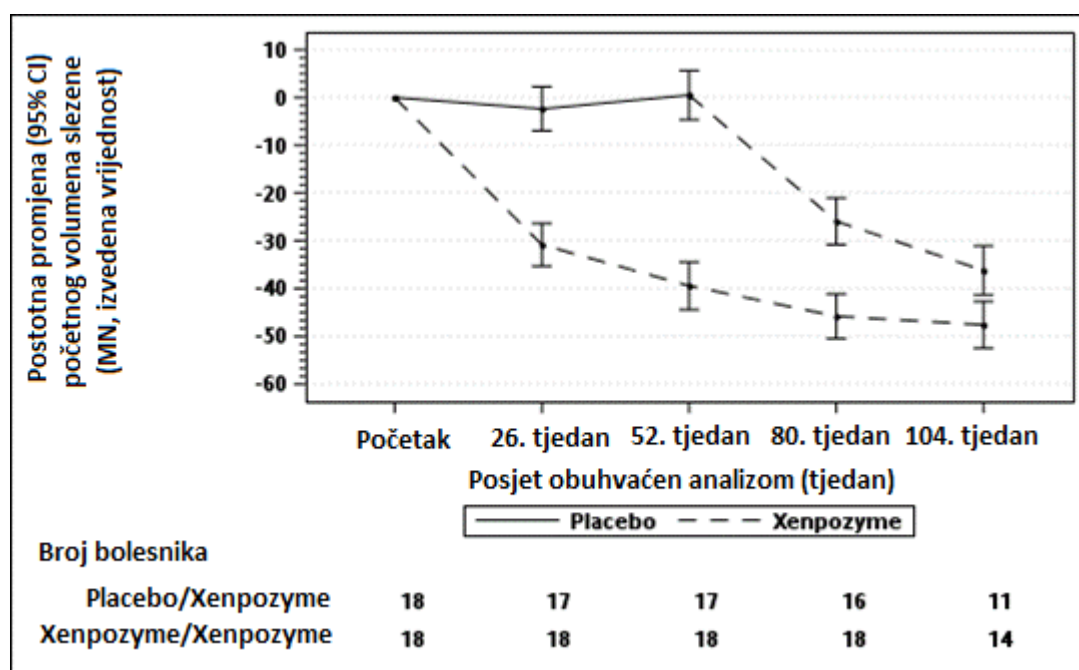


Okomite linije označavaju intervale pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) od 95% za srednje (LS) vrijednosti.

Srednje (LS) vrijednosti i 95% CI temelje se na miješanom modelu za ponovljena mjerenja, u kojem su se koristili podaci prikupljeni do 104. tjedna.

Bolesnici u skupini označenoj kao „placebo/Xenpozyme“ primali su placebo do 52. tjedna, a zatim su prešli na olipudazu alfa.

Slika 2: Krivulja srednjih (LS) vrijednosti (95% CI) postotne promjene volumena slezene (MN) od početka ispitivanja do 104. tjedna - mITT populacija



Okomite linije označavaju 95% CI za srednje (LS) vrijednosti.

Srednje (LS) vrijednosti i 95% CI temelje se na miješanom modelu za ponovljena mjerenja, u kojem su se koristili podaci prikupljeni do 104. tjedna.

Bolesnici u skupini označenoj kao „placebo/Xenpozyme“ primali su placebo do 52. tjedna, a zatim su prešli na olipudazu alfa.

Tablica 7: Srednja (LS) vrijednost postotne promjene (SE) volumena jetre (MN) i broja trombocita ($10^9/l$) od početka ispitivanja do 104. tjedna u bolesnika liječenih olipudazom alfa tijekom 104 tjedna

	Skupina koja je prethodno primala olipudazu alfa	
	52. tjedan (početak produžetka liječenja)	104. tjedan
N	17	14
Postotna promjena volumena jetre (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Postotna promjena broja trombocita (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: broj bolesnika

Produžetak ispitivanja u odraslih bolesnika

Pet odraslih bolesnika s ASMD-om koji su sudjelovali u otvorenom ispitivanju uz postupno povećanje doze nastavilo je liječenje u sklopu otvorenog produžetka ispitivanja, u kojem su primali olipudazu alfa tijekom do > 9 godina.

Tijekom cijelog su ispitivanja u odraslih dosljedno opažena poboljšanja % predviđene vrijednosti DLco, volumena slezene i jetre te broja trombocita u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8. Srednja vrijednost postotne promjene (SD) parametara djelotvornosti od početka ispitivanja do 78. mjeseca

	78. mjesec (N=5)
Postotna promjena % predviđene vrijednosti DLco (SD)	55,3% (48,1)
Postotna promjena volumena slezene (SD)	-59,5% (4,7)
Postotna promjena volumena jetre (SD)	-43,7% (16,7)
Postotna promjena broja trombocita (SD)	38,5% (14,7)

N: broj bolesnika

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje ASCEND-Peds (kliničko ispitivanje faze I/II) multicentrično je, otvoreno ispitivanje ponovljenih doza provedeno radi ocjene sigurnosti i podnošljivosti olipudaze alfa koja se primjenjivala tijekom 64 tjedna u pedijatrijskih bolesnika s ASMD-om (tipa A/B i B) u dobi od < 18 godina. Osim toga, u 52. tjednu ocjenjivale su se i eksploracijske mjere ishoda povezane s organomegalijom, plućnom i jetrenom funkcijom te linearnim rastom.

Ukupno je 20 bolesnika (4 adolescenta u dobi od 12 do < 18 godina, 9 djece u dobi od 6 do < 12 godina i 7 dojenčadi/djece u dobi od < 6 godina) primalo olipudazu alfa u dozi koja se postupno povećavala od 0,03 mg/kg do ciljane doze od 3 mg/kg u skladu s rasporedom povećanja doze. Terapija se primjenjivala intravenskom infuzijom jedanput svaka 2 tjedna tijekom do 64 tjedna. Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su volumen slezene ≥ 5 MN, utvrđen MR oslikavanjem. Bolesnici su pripadali svim dobnim skupinama od 1,5 do 17,5 godina, a podjednako su bila zastupljena i oba spola. Srednja vrijednost (SD) dobi pri dijagnozi ASMD-a iznosila je 2,5 (2,5) godina. Na početku ispitivanja u 8 od 20 pedijatrijskih bolesnika (40%) opažene su neurološke manifestacije koje su odgovarale kliničkoj dijagnozi ASMD-a tipa A/B. Preostalih 12 bolesnika imalo je kliničku dijagnozu koja je odgovarala ASMD-u tipa B.

Liječenje olipudazom alfa poboljšalo je srednju vrijednost postotne promjene % predviđene vrijednosti DLco, volumena slezene i jetre, broja trombocita i progresije linearnog rasta (mjereno Z-rezultatom za visinu) od početka ispitivanja do 52. tjedna (vidjeti Tablicu 9).

Tablica 9: Srednja (LS) vrijednost postotne promjene (SE) odnosno promjena (SD) parametara djelotvornosti od početka ispitivanja do 52. tjedna (sve dobne kohorte)

	Početna vrijednost (n=20)	52. tjedan (n=20)
Srednja vrijednost % predviđene vrijednosti DLco (SD)	54,8 (14,2)	71,7 (14,8)
Postotna promjena % predviđene vrijednosti DLco*		32,9 (8,3)
95% CI		13,4; 52,5
Srednja vrijednost volumena slezene (MN) (SD)	19,0 (8,8)	9,3 (3,9)
Postotna promjena volumena slezene (MN)		-49,2 (2,0)
95% CI		-53,4; -45,0
Srednja vrijednost volumena jetre (MN) (SD)	2,7 (0,7)	1,5 (0,3)
Postotna promjena volumena jetre (MN)		-40,6 (1,7)
95% CI		-44,1; -37,1
Srednja vrijednost broja trombocita (10 ⁹ /l) (SD)	137,7 (62,3)	173,6 (60,5)
Postotna promjena broja trombocita		34,0 (7,6)
95% CI		17,9; 50,1
Srednja vrijednost Z-rezultata za visinu (SD)	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8)
Promjena Z-rezultata za visinu*		0,6 (0,4)
95% CI		(0,38; 0,73)

*DLco se ocjenjivao u 9 pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 5 godina kod kojih se mogao provesti taj test, dok se promjena Z-rezultata za visinu ocjenjivala u 19 pedijatrijskih bolesnika.

Nadalje, srednje (LS) vrijednosti ceramida i lizo-sfingomijelina u plazmi prije primjene infuzije smanjile su se za 57% (SE: 5,1) odnosno 87,2% (SE: 1,3) od početka ispitivanja do 52. tjedna liječenja.

Učinci olipudaze alfa na volumen slezene i jetre, broj trombocita i Z-rezultat za visinu opaženi su u svim dobnim kohortama pedijatrijskih bolesnika koje su bile obuhvaćene ispitivanjem.

Produžetak ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika

Dvadeset pedijatrijskih bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanju ASCEND-Peds nastavilo je liječenje u sklopu otvorenog produžetka ispitivanja, u kojem su primali olipudazu alfa tijekom razdoblja do > 8 godina.

Tijekom cijelog su ispitivanja u trajanju do 48 mjeseci u pedijatrijskih bolesnika dosljedno opažena poboljšanja parametara djelotvornosti (% predviđene vrijednosti DLco, volumena slezene i jetre, broja trombocita, Z-rezultata za visinu i koštane dobi).

Tablica 10: Srednja vrijednost postotne promjene odnosno promjena (SD) parametara djelotvornosti od početka ispitivanja do 48. mjeseca (sve dobne kohorte)

	48. mjesec
N	5
Postotna promjena % predviđene vrijednosti DLco (SD)	60,3 (58,5)
N	7
Postotna promjena volumena slezene (SD)	-69,1 (4,1)
N	7
Postotna promjena volumena jetre (SD)	-55,4 (11,0)
N	5
Postotna promjena broja trombocita (SD)	35,8 (42,4)
N	5
Promjena Z-rezultata za visinu (SD)	2,3 (0,8)
N	7
Promjena koštane dobi (mjeseci (SD)	18,5 (19,0)

N: broj bolesnika

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika olipudaze alfa ocjenjivala se u 49 odraslih bolesnika s ASMD-om iz svih kliničkih ispitivanja koji su primili jednu ili više doza tog lijeka. Kod primjene doze od 3 mg/kg jedanput svaka 2 tjedna srednje vrijednosti (postotak koeficijenta varijacije [CV%]) maksimalne koncentracije (C_{max}) i površine ispod krivulje koncentracije kroz vrijeme tijekom intervala doziranja ($AUC_{0-\tau}$) u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 30,2 µg/ml (17%) odnosno 607 µg.h/ml (20%).

Apsorpcija

Nema apsorpcije jer se Xenpozyme primjenjuje intravenski.

Distribucija

Procijenjena srednja vrijednost (CV%) volumena distribucije olipudaze alfa iznosi 13,1 l (18%).

Biotransformacija

Budući da je olipudaza alfa rekombinantni ljudski enzim, očekuje se da će se eliminirati proteolitičkom razgradnjom do malih peptida i aminokiselina.

Eliminacija

Srednja vrijednost (CV%) klirensa olipudaze alfa iznosi 0,331 l/h (22%). Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{1/2}$) kretala se u rasponu od 31,9 do 37,6 sati.

Linearnost/nelinearnost

Olipudaza alfa pokazala je linearnu farmakokinetiku unutar raspona doza od 0,03 do 3 mg/kg. Nakon postupnog povećanja doze od 0,1 mg/kg do doze održavanja od 3 mg/kg jedanput svaka 2 tjedna opaženo je minimalno nakupljanje olipudaze alfa u plazmi.

Posebne populacije

Nije bilo klinički važnih razlika u farmakokinetici olipudaze alfa s obzirom na spol.

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da je izloženost opažena u Azijaca (n=2) i bolesnika drugih rasa (n=2) bila unutar raspona izloženosti opažene u bijelaca.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Populacijska farmakokinetička analiza nije ukazala na razlike u izloženosti u starijih osoba (u klinička ispitivanja lijeka Xenpozyme bila su uključena samo 2 bolesnika u dobi od 65 do 75 godina).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika olipudaze alfa ocjenjivala se u 20 pedijatrijskih bolesnika, uključujući 4 adolescenta, 9 djece i 7 djece/dojenčadi (Tablica 11). Izloženost olipudazi alfa bila je niža u pedijatrijskih nego u odraslih bolesnika. Međutim, te se razlike nisu smatrale klinički značajnima.

Tablica 11. Srednja vrijednost (CV%) farmakokinetičkih parametara olipudaze alfa nakon primjene doze od 3 mg/kg svaka 2 tjedna u adolescenata, djece i djece/dojenčadi s ASMD-om

Dobna skupina	Dob (godine)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$\text{AUC}_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Adolescenti (n=4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Djeca (n=9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Djeca/dojenčad (n=7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Deskriptivni statistički podaci odnose se na *post hoc* procjene izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže utemeljene na populacijskoj farmakokinetičkoj analizi.

$\text{AUC}_{0-\tau}$: površina ispod krivulje plazmatske koncentracije kroz vrijeme tijekom intervala doziranja; $C_{\max}$: maksimalna plazmatska koncentracija; n: ukupan broj bolesnika.

Oštećenje jetrene funkcije

Budući da je olipudaza alfa rekombinantni protein, očekuje se da će se eliminirati proteolitičkom razgradnjom. Stoga se ne očekuje da će oštećenje jetrene funkcije utjecati na farmakokinetiku olipudaze alfa.

Oštećenje bubrežne funkcije

U ispitivanju ASCEND sudjelovala su 4 bolesnika (11,1%) s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≥ 60 ml/min i < 90 ml/min). Nije bilo klinički važnih razlika u farmakokinetici olipudaze alfa u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije. Utjecaj umjerenog do teškog oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku olipudaze alfa nije poznat. Ne očekuje se da će se olipudaza alfa eliminirati izlučivanjem kroz bubrege. Stoga se ne očekuje da će oštećenje bubrežne funkcije utjecati na farmakokinetiku olipudaze alfa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti jedne ili ponovljenih doza provedenih na životinjama bez genskih mutacija (miševima, štakorima, kunićima, psima i majmunima) pri razini doze 10 puta većoj od maksimalne preporučene doze u ljudi. Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenio mutageni i kancerogeni potencijal olipudaze alfa.

U miševa s deaktiviranom kiselom sfingomijelinazom (model ASMD-a) opažena je smrtnost nakon jednokratne primjene olipudaze alfa intravenskom bolus injekcijom u dozi $\geq 3,3$ puta većoj od maksimalne preporučene doze u ljudi. Međutim, ispitivanja ponovljenih doza pokazuju da primjena olipudaze alfa uz postupno povećanje doze nije bila povezana sa smrtnošću uzrokovanom tim spojem te da je smanjila težinu drugih toksičnih učinaka do najviše ispitivane doze, koja je bila 10 puta veća od maksimalne preporučene doze u ljudi.

Kad se skotnim ženkama miševa svakodnevno primjenjivala olipudaza alfa u dozi kojom su se postizale razine izloženosti manje od onih koje se postižu primjenom preporučene doze održavanja

prema preporučenom rasporedu u ljudi, opažena je povišena incidencija egzencefalije. Ta je incidencija bila nešto viša od kontrolnih vrijednosti zabilježenih u prethodnim ispitivanjima. Nije poznat značaj tog nalaza za ljude. Svakodnevna intravenska primjena olipudaze alfa skotnim ženkama kunića nije uzrokovala varijacije ni malformacije ploda pri razinama izloženosti značajno višima od onih koje se postižu primjenom preporučene doze održavanja prema preporučenom rasporedu u ljudi. U miševa koji su dobili olipudazu alfa u dozi od 3 mg/kg sedmog dana nakon poroda, olipudaza alfa otkrivena je u mlijeku 2 dana nakon primjene.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-metionin
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
saharoza

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

60 mjeseci.

Rekonstituirani lijek

Nakon rekonstitucije sterilnom vodom za injekcije dokazane su kemijska, fizička i mikrobiološka stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C – 8 °C ili tijekom 6 sati na sobnoj temperaturi (do 25 °C).

S mikrobiološkog stanovišta, rekonstituirani lijek mora se odmah upotrijebiti. Ako se odmah ne upotrijebi za razrjeđivanje, trajanje i uvjeti čuvanja prije razrjeđivanja odgovornost su korisnika te ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C – 8 °C.

Razrijeđeni lijek

Nakon razrjeđivanja otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost lijeka u uporabi, u koncentraciji od 0,1 mg/ml do 3,5 mg/ml, dokazane su tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C – 8 °C te do 12 sati (što uključuje i vrijeme primjene infuzije) na sobnoj temperaturi (do 25 °C).

S mikrobiološkog stanovišta, razrijeđeni lijek mora se odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah nakon razrjeđivanja, trajanje i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika te ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C – 8 °C, a nakon toga još 12 sati (što uključuje i vrijeme primjene infuzije) na sobnoj temperaturi (do 25 °C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Xenpozyme 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

4 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju u bočici od 5 ml (staklo tipa I) s liofilizacijskim čepom načinjenim od silikoniziranog klorobutilnog elastomera i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s plastičnom *flip-off* kapičom.

Jedno pakiranje sadrži 1, 5 ili 10 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Xenpozyme 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

20 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju u bočici od 20 ml (staklo tipa I) s liofilizacijskim čepom načinjenim od silikoniziranog klorobutilnog elastomera i aluminijskim zaštitnim zatvaračem s plastičnom *flip-off* kapičom.

Jedno pakiranje sadrži 1, 5, 10 ili 25 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočice su namijenjene samo za jednokratnu uporabu.

Infuzije treba primjenjivati korak po korak, po mogućnosti infuzijskom pumpom.

Priprema otopine za infuziju

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se rekonstituirati sterilnom vodom za injekcije i razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), a zatim primijeniti intravenskom infuzijom.

Postupci rekonstitucije i razrjeđivanja moraju se provesti u aseptičnim uvjetima. Ni u jednom trenutku tijekom pripreme otopine za infuziju ne smiju se koristiti filtracijski uređaji. Tijekom rekonstitucije i razrjeđivanja treba izbjegavati pjenjenje.

- 1) Odredite broj bočica koje treba rekonstituirati na temelju bolesnikove tjelesne težine i propisane doze.
 $\text{Bolesnikova tjelesna težina (kg)} \times \text{doza (mg/kg)} = \text{bolesnikova doza (u mg)}$. Na primjer, kada koristite bočice od 20 mg, $\text{bolesnikova doza (u mg)} \div 20 \text{ mg po bočici} = \text{broj bočica za rekonstituciju}$. Ako dobiveni broj bočica uključuje decimalnu vrijednost, zaokružite ga na sljedeći cijeli broj.
- 2) Izvadite potreban broj bočica iz hladnjaka i pričekajte približno 20 – 30 minuta da se ugriju na sobnu temperaturu.
- 3) Rekonstituirajte svaku bočicu tako da ubrizgavate:
1,1 ml sterilne vode za injekciju u bočicu od 4 mg
5,1 ml sterilne vode za injekciju u bočicu od 20 mg
tehnikom polaganog ukapavanja niz unutarnju stijenku bočice.
- 4) Lagano nagnite i zakrenite svaku bočicu. Od svake bočice dobit ćete bistru, bezbojnu otopinu koncentracije 4 mg/ml.
- 5) Vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu u bočicama kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Otopina lijeka Xenpozyme mora biti bistra i bezbojna. Ako otopina u bočici sadrži neprozirne čestice ili je promijenila boju, ne smije se upotrijebiti.
- 6) Iz odgovarajućeg broja bočica izvucite volumen rekonstituirane otopine koji odgovara propisanoj dozi i razrijedite ga otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) u štrcaljki ili infuzijskoj vrećici, ovisno o volumenu infuzije (vidjeti Tablicu 12 za preporučeni ukupni volumen infuzije ovisno o bolesnikovoj dobi i/ili tjelesnoj težini).

Tablica 12: Preporučeni volumeni infuzije

	Tjelesna težina ≥ 3 kg i < 10 kg	Tjelesna težina ≥ 10 kg i < 20 kg	Tjelesna težina ≥ 20 kg (pedijatrijski bolesnici mlađi od 18 godina)	Odrasli bolesnici (≥ 18 godina)
Doza (mg/kg)	Ukupan volumen infuzije (ml)	Ukupan volumen infuzije (ml)	Ukupan volumen infuzije (ml)	Ukupan volumen infuzije (ml)
0,03	Varijabilan volumen ovisno o tjelesnoj težini	Varijabilan volumen ovisno o tjelesnoj težini	5	NP
0,1	Varijabilan volumen ovisno o tjelesnoj težini	5	10	20
0,3	5	10	20	100
0,6	10	20	50	100
1	20	50	100	100
2	50	75	200	100
3	50	100	250	100

- Za varijabilan konačni volumen infuzije utemeljen na tjelesnoj težini u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti Tablicu 12):
 - Pripremite otopinu za infuziju koncentracije 0,1 mg/ml tako da dodate 0,25 ml (1 mg) rekonstituirane otopine pripremljene u 3. koraku i 9,75 ml otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) u praznu štrcaljku volumena 10 ml.
 - Izračunajte volumen (ml) koji je potreban da biste dobili bolesnikovu dozu (mg).
Primjer: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
 - Upute za razrjeđivanje u štrcaljki ako ukupan volumen iznosi $\geq 5 \text{ ml}$ i $\leq 20 \text{ ml}$:
 - Polagano ubrizgajte potreban volumen rekonstituirane otopine niz unutarnju stijenku prazne štrcaljke.
 - Polagano dodajte dovoljnu količinu otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) da biste dobili potreban ukupni volumen infuzije (izbjegavajte pjenjenje otopine u štrcaljki).
 - Upute za razrjeđivanje u infuzijskoj vrećici ako ukupan volumen iznosi $\geq 50 \text{ ml}$:
 - Prazna infuzijska vrećica:
 - o Polagano ubrizgajte potreban volumen rekonstituirane otopine pripremljene u 3. koraku u sterilnu infuzijsku vrećicu odgovarajuće veličine.
 - o Polagano dodajte dovoljnu količinu otopina natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) da biste dobili potreban ukupni volumen infuzije (izbjegavajte pjenjenje otopine u vrećici).
 - Napunjena infuzijska vrećica:
 - o Iz infuzijske vrećice napunjene otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) izvucite potreban volumen fiziološke otopine da biste dobili konačan volumen infuzije naveden u Tablici 12.
 - o Polagano dodajte potreban volumen rekonstituirane otopine pripremljene u 3. koraku u infuzijsku vrećicu (izbjegavajte pjenjenje otopine u vrećici).
- 7) Lagano preokrenite štrcaljku ili infuzijsku vrećicu da biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti. Budući da se radi o otopini proteina, ponekad se nakon razrjeđivanja javlja blaga flokulacija (opisana kao stvaranje tankih prozirnih vlakana).
- 8) Razrijeđena otopina mora se prije primjene filtrirati kroz ugrađeni (engl. *in-line*) filter veličine pora od $0,2 \mu\text{m}$ i male sposobnosti vezanja proteina.
- 9) Po završetku infuzije infuzijsku liniju treba isprati otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), i to brzinom jednakom brzini infuzije koja se koristila u posljednjem koraku infuzije.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. lipnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Xenpozyme na tržište u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući sredstva komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Svrha je edukacijskog programa minimizirati specifične sigurnosne rizike.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je Xenpozyme stavljen u promet svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati, izdavati i koristiti Xenpozyme imaju pristup/dobiju sljedeće edukacijske materijale, koje će distribuirati stručna tijela:

- edukacijske materijale za zdravstvene radnike
- edukacijske materijale za bolesnike/njegovatelje

1. Edukacijski materijali za zdravstvene radnike:

1.1 Vodič za zdravstvene radnike namijenjen zdravstvenim radnicima koji će primjenjivati infuzije kod kuće, uključujući medicinske sestre:

Vodič za zdravstvene radnike sadrži sljedeće ključne elemente:

- kontaktne podatke nadležnog liječnika/zdravstvene ustanove koji će biti dostupni u svakom trenutku (na prednjoj stranici)
- podsjetnik da prije početka liječenja treba pročitati sažetak opisa svojstava lijeka
- informacije koje služe podizanju svijesti o riziku od imunogenosti te njezinu praćenju i zbrinjavanju, a koje uključuju sljedeće:
 - upozorenje da zdravstveni radnici/medicinske sestre koji će primjenjivati infuzije kod kuće moraju prije početka liječenja biti obučeni za liječenje hitnih medicinskih stanja i imati na raspolaganju opremu za oživljavanje
 - informacije o znakovima i simptomima reakcija na infuziju, teške preosjetljivosti ili anafilaksije te preporučene mjere za zbrinjavanje nuspojava lijeka, ako se one jave
 - podsjetnik da se smije primjenjivati samo doza održavanja (mg/kg) koju je propisao nadležni liječnik
- upute da se treba javiti nadležnom liječniku ako se u bolesnika jave znakovi/simptomi reakcija na infuziju, preosjetljivosti i anafilaksije ili ako se propusti ili odgodi jedna ili više infuzija
- medicinsku ocjenu bolesnika prije primjene infuzije kod kuće
- uvjete i organizaciju za primjenu infuzije kod kuće, uključujući pribor, premedikaciju i opremu za hitno liječenje
- pojedinosti i upute za pripremu, rekonstituciju, razrjeđivanje i primjenu lijeka radi sprječavanja medikacijskih pogrešaka
- obrazac za izračun volumena za pripremu otopine za infuziju na temelju propisane doze održavanja i bolesnikove tjelesne težine, uz napomenu da se zabilježe izračunati volumen i datum infuzije.
- taj se obrazac za izračun može koristiti kao temelj za unos informacija o infuziji u bolesnikov zdravstveni karton.
- podsjetnik da treba provjeriti je li potreban kakav dodatan pribor
- podsjetnik za prijavu nuspojava i događaja vezanih uz medikacijske pogreške, trudnoću i dojenje.

2. Edukacijski materijali za bolesnike:

2.1 Kartica za bolesnika namijenjena bolesnicima/njegovateljima

Kartica za bolesnika sadrži sljedeće elemente:

- upute za bolesnike/njegovatelje da potraže hitnu liječničku pomoć ako tijekom ili nakon infuzije dođe do pojave ili pogoršanja bilo kojih znakova i simptoma reakcije na infuziju, teške preosjetljivosti ili anafilaksije koji su navedeni u kartici i da taj događaj prijave nadležnom liječniku

- kontaktne podatke nadležnog liječnika/zdravstvene ustanove koji će biti dostupni u svakom trenutku
- podsjetnik ženama reproduktivne dobi da razgovaraju s liječnikom koji je propisao lijek/nadležnim liječnikom o potrebi za korištenjem učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i 14 dana nakon zadnje doze lijeka Xenpozyme ako se liječenje prekine.
- podsjetnik ženama reproduktivne dobi da se obrate nadležnom liječniku ako misle da bi mogle biti trudne ili planiraju trudnoću i dojenje.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Xenpozyme 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
olipudaza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 4 mg olipudaze alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci:

L-metionin

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

saharoza

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica

5 bočica

10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenski nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Za više informacija očitajte QR kod ili posjetite www.xenpozyme.info.sanofi

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1659/005 1 bočica
EU/1/22/1659/006 5 bočica
EU/1/22/1659/007 10 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xenpozyme 4 mg prašak za koncentrat
olipudaza alfa
i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

4 mg

6. DRUGO

Sanofi B.V.-NL

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Xenpozyme 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
olipudaza alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 20 mg olipudaze alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Drugi sastojci:

L-metionin

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

saharoza

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

1 bočica

5 bočica

10 bočica

25 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Samo za jednokratnu uporabu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenski nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Za više informacija očitajte QR kod ili posjetite www.xenpozyme.info.sanofi

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Xenpozyme 20 mg prašak za koncentrat
olipudaza alfa
i.v. nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

20 mg

6. DRUGO

Sanofi B.V.-NL

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Xenpozyme 4 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju Xenpozyme 20 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju olipudaza alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Xenpozyme i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Xenpozyme
3. Kako se Xenpozyme primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xenpozyme
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xenpozyme i za što se koristi

Što je Xenpozyme

Xenpozyme sadrži enzim koji se zove olipudaza alfa.

Za što se Xenpozyme koristi

Xenpozyme se koristi za liječenje nasljednog poremećaja koji se zove nedostatak kisele sfingomijelinaze (engl. *acid sphingomyelinase deficiency*, ASMD). Koristi se u djece i odraslih s ASMD-om tipa A/B ili tipa B za liječenje znakova i simptoma ASMD-a koji nisu povezani s mozgom.

Kako Xenpozyme djeluje

Bolesnicima s ASMD-om nedostaje funkcionalna verzija enzima koji se zove kiselu sfingomijelinazu. To dovodi do nakupljanja tvari koja se zove sfingomijelin i posljedičnog oštećenja organa kao što su slezena, jetra, srce, pluća i krv. Olipudaza alfa djeluje na isti način kao i prirodni enzim, pa služi kao njegova zamjena i smanjuje nakupljanje sfingomijelina u organima te liječi znakove i simptome bolesti.

2. Što morate znati prije nego primite Xenpozyme

Ne smijete primiti Xenpozyme

- ako ste imali po život opasnu alergijsku (anafilaktičku) reakciju na olipudazu alfa (pogledajte odlomak „Upozorenja i mjere opreza“ u nastavku) ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Možete imati nuspojave koje se zovu reakcije na infuziju, a koje mogu biti uzrokovane infuzijom lijeka (ukapavanjem u venu). Te se nuspojave mogu javiti dok primete Xenpozyme ili unutar 24 sata nakon završetka infuzije.

To može uključivati alergijske reakcije (pogledajte dio 4.) i simptome kao što su glavobolja, uzdignuća na koži koja svrbe (koprivnjača), vrućica, mučnina, povraćanje i svrbež kože.

Ako mislite da imate reakciju na infuziju, **odmah o tome obavijestite liječnika.**

Ako tijekom infuzije budete imali tešku alergijsku reakciju, liječnik će Vam prekinuti infuziju i započeti odgovarajuće liječenje. Liječnik će procijeniti rizike i koristi daljnjeg liječenja lijekom Xenpozyme.

U slučaju blage ili umjerene reakcije na infuziju liječnik ili medicinska sestra možda će Vam privremeno prekinuti infuziju ili smanjiti njezinu brzinu i/ili smanjiti dozu lijeka.

Osim toga, liječnik će Vam možda dati (ili Vam je dao) druge lijekove za sprječavanje ili liječenje alergijskih reakcija.

Liječnik će prije početka liječenja provesti krvne pretrage da bi provjerio kako Vam radi jetra (mjerenjem razina jetrenih enzima), koje će zatim redovito ponavljati tijekom razdoblja prilagodbe doze (pogledajte dio 3.).

Drugi lijekovi i Xenpozyme

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Iskustvo s primjenom lijeka Xenpozyme u trudnica je ograničeno. Xenpozyme može naškoditi nerođenom djetetu ako ga žena prima tijekom trudnoće. Xenpozyme se smije primjenjivati u trudnoći samo ako je to neophodno. Žene koje mogu zatrudnjati moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 14 dana nakon zadnje doze lijeka Xenpozyme ako se liječenje prekine.

Nije poznato izlučuje li se Xenpozyme u majčino mlijeko u ljudi. Xenpozyme je otkriven u mlijeku životinja. Recite svom liječniku ako dojite ili planirate dojit. Liječnik će Vam pomoći da odlučite želite li prekinuti dojenje ili prestati uzimati Xenpozyme, uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i dobrobit liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Xenpozyme može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer može uzrokovati nizak krvni tlak (koji može izazvati nesvjesticu).

Xenpozyme sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 0,60 mg natrija (glavnog sastojka kuhinjske soli) u bočici od 4 mg ili 3,02 mg natrija u bočici od 20 mg. To odgovara 0,03% odnosno 0,15% maksimalnog preporučenog dnevnog unosa natrija za odrasle ili adolescente i $\leq 0,08\%$ odnosno $\leq 0,38\%$ maksimalnog prihvatljivog dnevnog unosa natrija za djecu mlađu od 16 godina.

3. Kako se Xenpozyme primjenjuje

Xenpozyme ćete primati ukapavanjem u venu (infuzijom) pod nadzorom zdravstvenog radnika koji ima iskustva u liječenju ASMD-a ili drugih metaboličkih bolesti.

Doza koju ćete primati temelji se na Vašoj tjelesnoj težini, a primjenjivat će se svaka dva tjedna.

Liječenje započinje niskom dozom lijeka, koja se zatim postupno povećava.

Infuzija obično traje 3 – 4 sata, no može biti kraća ili dulja, ovisno o liječnikovoj prosudbi, a možda će biti i kraća tijekom razdoblja postupnog povećanja doze.

Odrasli bolesnici

Preporučena početna doza lijeka Xenpozyme iznosi 0,1 mg po kg tjelesne težine. Ta se doza zatim postupno povećava sa svakom sljedećom dozom prema planiranom rasporedu, sve dok se ne dosegne

preporučena doza od 3 mg po kg tjelesne težine svaka 2 tjedna. Za dosezanje preporučene doze obično je potrebno do 14 tjedana, no to može potrajati i dulje, ovisno o liječnikovoj prosudbi.

Djeca

Preporučena početna doza lijeka Xenpozyme iznosi 0,03 mg po kg tjelesne težine. Sljedeće doze treba povećavati prema planiranom rasporedu sve dok se ne dosegne preporučena doza od 3 mg po kg tjelesne težine svaka 2 tjedna. Za dosezanje preporučene doze obično je potrebno do 16 tjedana, no to može potrajati i dulje, ovisno o liječnikovoj prosudbi.

Primjena infuzije kod kuće

Liječnik može razmotriti primjenu infuzija lijeka Xenpozyme kod kuće ako primete stabilnu dozu i dobro podnosite infuzije. Ta se odluka o prelasku na primjenu infuzija kod kuće donosi nakon ocjene i preporuke liječnika. Ako tijekom infuzije lijeka Xenpozyme budete imali neku nuspojavu, osoba koja Vam daje infuziju kod kuće može prekinuti njezinu primjenu i započeti odgovarajuće liječenje.

Upute za pravilnu uporabu

Xenpozyme se primjenjuje intravenskom infuzijom (ukapavanjem u venu). Dolazi u obliku praška koji će se pomiješati sa sterilnom vodom prije primjene.

Ako primite više lijeka Xenpozyme nego što ste trebali

Odmah obavijestite liječnika ako posumnjate na neko odstupanje od svojih uobičajenih infuzija.

Ako propustite infuziju lijeka Xenpozyme

Važno je da infuziju primite svaka 2 tjedna. Infuzija se smatra propuštenom ako se ne primijeni unutar 3 dana od planiranog datuma. Ovisno o broju propuštenih doza, liječnik će Vam možda morati ponovno započeti s primjenom od niže doze lijeka.

Ako propustite infuziju ili ne možete doći na zakazani termin primjene, odmah se obratite liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Tijekom primjene lijeka ili unutar 24 sata nakon završetka infuzije u bolesnika su opažene reakcije na infuziju.

Najozbiljnije nuspojave mogu uključivati iznenadne teške alergijske reakcije, uzdignuća na koži koja svrbe (koprivnjača), osip, povišene vrijednosti jetrenih enzima i nepravilne otkucaje srca.

Morate odmah obavijestiti liječnika ako primijetite reakciju na infuziju ili alergijsku reakciju. U slučaju reakcije na infuziju možda ćete primiti dodatne lijekove radi liječenja ili sprječavanja budućih reakcija. U slučaju teške reakcije na infuziju liječnik će Vam možda prekinuti infuziju lijeka Xenpozyme i započeti odgovarajuće liječenje.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- osip u obliku uzdignuća na koži koja svrbe (koprivnjača)
- vrućica – povišena tjelesna temperatura
- mučnina
- bol u trbuhu (abdomenu)
- povraćanje
- svrbež kože
- bolovi u mišićima
- osip

- povišene vrijednosti nalaza krvnih pretraga koje ukazuju na upalu
- bol u gornjem dijelu trbuha
- crvenilo kože

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- svrbež ili crvenilo očiju
- bol u zglobovima
- umor
- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga funkcije jetre
- proljev
- nizak krvni tlak
- otežano disanje
- nelagoda u trbuhu (abdomenu)
- osip (različite vrste osipa, ponekad praćene svrbežom)
- bol u leđima
- bol
- zimica
- izražen osjećaj topline
- piskanje pri disanju
- nadraženost grla i grkljana
- bol u jetri
- oštećenja kože (kao što su tvrde izdignute ili crvene plosnate promjene)
- bol u kostima
- slabost
- teške alergijske reakcije
- nelagoda u oku
- ubrzani otkucaji srca
- snažni otkucaji srca koji mogu biti ubrzani ili nepravilni
- stezanje u grlu i oticanje grla
- bol u želucu
- naglo oticanje potkožnog tkiva u području lica, grla, ruku i nogu, koje može biti opasno po život ako oticanje grla dovede do blokade dišnih putova
- reakcije na mjestu uvođenja katetera, uključujući bol, svrbež ili oticanje
- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga za upalu

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xenpozyme

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Xenpozyme se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Preporučuje se lijek upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja.

Ako se ne upotrijebi odmah, rekonstituirana otopina može se čuvati do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Nakon razrijeđivanja otopina se može čuvati do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, a nakon toga još 12 sati (što uključuje i vrijeme primjene infuzije) na sobnoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika ili medicinsku sestru kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xenpozyme sadrži

- Djelatna tvar je olipudaza alfa. Jedna bočica sadrži 4 mg ili 20 mg olipudaze alfa.
 - Drugi sastojci su
 - L-metionin
 - natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
 - natrijev dihidrogenfosfat hidrat
 - saharoza
- Pogledajte odlomak „Xenpozyme sadrži natrij“ u dijelu 2.

Kako Xenpozyme izgleda i sadržaj pakiranja

Xenpozyme je prašak za koncentrat za otopinu za infuziju u bočici (4 ili 20 mg po bočici).

Prašak je bijeli do bjelkasti liofilizirani prašak.

Nakon miješanja sa sterilnom vodom dobije se bistra, bezbojna otopina. Otopina se mora dodatno razrijediti prije infuzije.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 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

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 ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Norge

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

Österreich

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

Polska

Sanofi 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se nalaze i poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovu liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove i na internetskoj stranici: www.xenpozyme.info.sanofi ili očitanjem QR kôda u nastavku (koji je naveden i na vanjskom pakiranju lijeka) pametnim telefonom.

<mjesto predviđeno za QR kod>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Priprema otopine za infuziju

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se rekonstituirati sterilnom vodom za injekcije i razrijediti otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), a zatim primijeniti intravenskom infuzijom.

Postupci rekonstitucije i razrjeđivanja moraju se provesti u aseptičnim uvjetima. Ni u jednom trenutku tijekom pripreme otopine za infuziju ne smiju se koristiti filtracijski uređaji. Tijekom rekonstitucije i razrjeđivanja treba izbjegavati pjenjenje.

- 1) Odredite broj bočica koje treba rekonstituirati na temelju bolesnikove tjelesne težine i propisane doze.
 $\text{Bolesnikova tjelesna težina (kg)} \times \text{doza (mg/kg)} = \text{bolesnikova doza (u mg)}$. Na primjer, kada koristite bočicu od 20 mg, $\text{bolesnikova doza (u mg)} \div 20 \text{ mg po bočici} = \text{broj bočica za rekonstituciju}$. Ako dobiveni broj bočica uključuje decimalnu vrijednost, zaokružite ga na sljedeći cijeli broj.
- 2) Izvadite potreban broj bočica iz hladnjaka i pričekajte približno 20 – 30 minuta da se ugriju na sobnu temperaturu.
- 3) Rekonstituirajte svaku bočicu tako da ubrizgavate:
1,1 ml sterilne vode za injekciju u bočicu od 4 mg
5,1 ml sterilne vode za injekciju u bočicu od 20 mg
tehnikom polaganog ukapavanja niz unutarnju stijenku bočice.
- 4) Lagano nagnite i zakrenite svaku bočicu. Od svake bočice dobit ćete bistru, bezbojnu otopinu koncentracije 4 mg/ml.
- 5) Vizualno pregledajte rekonstituiranu otopinu u bočicama kako biste isključili prisutnost vidljivih čestica i promjenu boje. Otopina lijeka Xenpozyme mora biti bistra i bezbojna. Ako otopina u bočici sadrži neprozirne čestice ili je promijenila boju, ne smije se upotrijebiti.
- 6) Iz odgovarajućeg broja bočica izvučite volumen rekonstituirane otopine koji odgovara propisanoj dozi i razrijedite ga otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) u štrcaljki ili infuzijskoj vrećici, ovisno o volumenu infuzije (vidjeti Tablicu 1 za preporučeni ukupni volumen infuzije ovisno o bolesnikovoj dobi i/ili tjelesnoj težini).

Tablica 1: Preporučeni volumen infuzije

	Tjelesna težina ≥ 3 kg i < 10 kg	Tjelesna težina ≥ 10 kg i < 20 kg	Tjelesna težina ≥ 20 kg (pedijatrijski bolesnici mlađi od 18 godina)	Odrasli bolesnici (≥ 18 godina)
Doza (mg/kg)	Ukupan volumen infuzije (ml)	Ukupan volumen infuzije (ml)	Ukupan volumen infuzije (ml)	Ukupan volumen infuzije (ml)
0,03	Varijabilan volumen ovisno o tjelesnoj težini	Varijabilan volumen ovisno o tjelesnoj težini	5	NP
0,1	Varijabilan volumen ovisno o tjelesnoj težini	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

- Za varijabilan konačni volumen infuzije utemeljen na tjelesnoj težini u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti Tablicu 1):

- Pripremite otopinu za infuziju koncentracije 0,1 mg/ml tako da dodate 0,25 ml (1 mg) rekonstituirane otopine pripremljene u 3. koraku i 9,75 ml otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) u praznu štrcaljku volumena 10 ml.
- Izračunajte volumen (ml) koji je potreban da biste dobili bolesnikovu dozu (mg).
Primjer: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Upute za razrjeđivanje u štrcaljki ako ukupan volumen iznosi $\geq 5 \text{ ml}$ i $\leq 20 \text{ ml}$:
 - Polagano ubrizgajte potreban volumen rekonstituirane otopine niz unutarnju stijenku prazne štrcaljke.
 - Polagano dodajte dovoljnu količinu otopine natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) da biste dobili potreban ukupni volumen infuzije (izbjegavajte pjenjenje otopine u štrcaljki).
- Upute za razrjeđivanje u infuzijskoj vrećici ako ukupan volumen iznosi $\geq 50 \text{ ml}$:
 - Prazna infuzijska vrećica:
 - Polagano ubrizgajte potreban volumen rekonstituirane otopine pripremljene u 3. koraku u sterilnu infuzijsku vrećicu odgovarajuće veličine.
 - Polagano dodajte dovoljnu količinu otopina natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) da biste dobili potreban ukupni volumen infuzije (izbjegavajte pjenjenje otopine u vrećici).
 - Napunjena infuzijska vrećica:
 - Iz infuzijske vrećice napunjene otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%) izvucite potreban volumen fiziološke otopine da biste dobili konačan volumen infuzije naveden u Tablici 1.
 - Polagano dodajte potreban volumen rekonstituirane otopine pripremljene u 3. koraku u infuzijsku vrećicu (izbjegavajte pjenjenje otopine u vrećici).
- 7) Lagano preokrenite štrcaljku ili infuzijsku vrećicu da biste promiješali otopinu. Nemojte je tresti. Budući da se radi o otopini proteina, ponekad se nakon razrjeđivanja javlja blaga flokulacija (opisana kao stvaranje tankih prozirnih vlakana).
- 8) Razrijeđena otopina mora se prije primjene filtrirati kroz ugrađeni (engl. *in-line*) filter veličine pora od $0,2 \mu\text{m}$ i male sposobnosti vezanja proteina.
- 9) Po završetku infuzije infuzijsku liniju treba isprati otopinom natrijeva klorida za injekcije od 9 mg/ml (0,9%), i to brzinom jednakom brzini infuzije koja se koristila u posljednjem koraku infuzije.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za olipudazu alfa, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na nove dostupne podatke o anafilaktičkim reakcijama iz spontanijh prijava, uključujući slučaj s pozitivnim *rechallenge*-om unatoč desenzibilizaciji, PRAC smatra da su zaprimljene nove informacije o pojavi anafilaktičkih reakcija koje moraju biti dostupne nadležnom liječniku. PRAC je zaključio da je informacije o lijeku za lijekove koji sadrže olipudazu alfa potrebno u skladu s tim izmijeniti.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za olipudazu alfa, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) olipudazu alfa nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.