

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Xenpozyme 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Xenpozyme 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Xenpozyme 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Hvert hettuglas inniheldur 4 mg olipudasa alfa*.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 0,60 mg af natríum.

Xenpozyme 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Hvert hettuglas inniheldur 20 mg olipudasa alfa*.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 3,02 mg af natríum.

Eftir blöndum inniheldur hvert hettuglas 4 mg af olipudasa alfa í hverjum ml. Hvert hettuglas þarf að þynna frekar fyrir notkun (sjá kafla 6.6).

*Olipudasi alfa er raðbrigða manna svingómýelínasasýra og er framleitt í frumulínum í eggjastokkum kínerskra hamstra með raðbrigða erfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn (þykknisstofn).
Hvítt eða beinhvítt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xenpozyme er ætlað sem ensímuppbótarmeðferð vegna svingómýelínasasýruskorts (acid sphingomyelinase deficiency, ASMD) án miðtaugakerfiseinkenna hjá börnum og fullorðnum með gerð A/B eða gerð B.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Xenpozyme á að vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð ASMD eða annarra arfgengra efnaskiptaraskana. Innrennslis Xenpozyme á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns sem er með aðgang að viðeigandi stuðningsaðgerðum til þess að geta tekist á við hugsanleg, veruleg viðbrögð eins og alvarleg altæk ofnæmisviðbrögð.

Skammtar

Hin hröðu umbrot uppsafnaðs svingómýelíns af völdum olipudasa alfa mynda bólguhvætjandi niðurbrotsefni sem geta framkallað innrennslistengd viðbrögð og/eða tímabundna hækkun lifrarensíma.

Meðferð með Xenpozyme á alltaf að hefja samkvæmt áætlun um skammtaaukningu (sjá hér á eftir) til að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum, þ.m.t. bráðaviðbrögðum og hækkun transamínasa í lifur. Fylgja á öllum leiðbeiningum um lyfjaskammt og lyfjagjöf (sjá hér á eftir) og um undirbúning og meðhöndlun (sjá kafla 6.6) til að koma í veg fyrir hættu á ofskömmun (sjá kafla 4.9). Athugið að skammtaaukningin fyrir börn er ekki eins og fyrir fullorðna. Auk áætlunarinnar fyrir skammtaaukningu á að gefa hvern skammt með þrepaskiptum innrennslishraða (sjá töflu 3 og 4). Ef skammtur gleymist, sjá hér á eftir. Einungis á að íhuga innrennsli í heimahúsi fyrir sjúklinga eftir að skammtaaukningu er lokið.

Skammtur Xenpozyme byggist á raunþyngd sjúklings með líkamsþyngdarstuðul ≤ 30 eða kjörþyngd sjúklings með líkamsþyngdarstuðul > 30 (sjá kafla fyrir sjúklinga með líkamsþyngdarstuðul > 30).

Fullorðnir

Skammtaaukning

Ráðlagður upphafsskammtur Xenpozyme er 0,1 mg/kg* hjá fullorðnum (sjá einnig viðbótarleiðbeiningar í undirkafla vegna skammta sem hafa fallið niður) og í kjölfarið er skammturinn aukinn samkvæmt áætlun um skammtaaukningu í töflu 1:

Tafla 1: Skammtaaukning hjá fullorðnum

Fullorðnir sjúklingar (≥ 18 ára)	
Fyrsti skammtur (dagur 1/vika 0)	0,1 mg/kg*
Annar skammtur (vika 2)	0,3 mg/kg*
Þriðji skammtur (vika 4)	0,3 mg/kg*
Fjórti skammtur (vika 6)	0,6 mg/kg*
Fimmti skammtur (vika 8)	0,6 mg/kg*
Sjötti skammtur (vika 10)	1 mg/kg*
Sjöundi skammtur (vika 12)	2 mg/kg*
Áttundi skammtur (vika 14)	3 mg/kg* (ráðlagður viðhaldsskammtur)

*Raunþyngd verður notuð hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul ≤ 30 . Hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul > 30 verður kjörþyngd notuð samkvæmt lýsingu hér á eftir.

Viðhaldsfasi

Ráðlagður viðhaldsskammtur Xenpozyme er 3 mg/kg* á 2 vikna fresti.

*Raunþyngd verður notuð hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul ≤ 30 . Hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul > 30 verður kjörþyngd notuð samkvæmt lýsingu hér á eftir.

Börn

Skammtaaukning

Ráðlagður upphafsskammtur Xenpozyme er 0,03 mg/kg* hjá börnum, síðan er skammturinn aukinn samkvæmt áætlun um skammtaaukningu í töflu 2A.

Tafla 2A: Skammtaaukning hjá börnum

Börn (0 til < 18 ára)	
Fyrsti skammtur (dagur 1/vika 0)	0,03 mg/kg*
Annar skammtur (vika 2)	0,1 mg/kg*
Þriðji skammtur (vika 4)	0,3 mg/kg*
Fjórti skammtur (vika 6)	0,3 mg/kg*

Fimmti skammtur (vika 8)	0,6 mg/kg*
Sjötti skammtur (vika 10)	0,6 mg/kg*
Sjöundi skammtur (vika 12)	1 mg/kg*
Áttundi skammtur (vika 14)	2 mg/kg*
Níundi skammtur (vika 16)	3 mg/kg* (ráðlagður viðhaldsskammtur)

*Raunþyngd verður notuð hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul ≤ 30 . Hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul > 30 verður kjörþyngd notuð samkvæmt lýsingu hér á eftir.

Viðhaldsfasi

Ráðlagður viðhaldsskammtur Xenpozyme er 3 mg/kg* á 2 vikna fresti.

*Raunþyngd verður notuð hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul ≤ 30 . Hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul > 30 verður kjörþyngd notuð samkvæmt lýsingu hér á eftir.

Sjúklingar með líkamsþyngdarstuðul > 30

Hjá fullorðnum og börnum með líkamsþyngdarstuðul > 30 er líkamsþyngd sem er notuð til að reikna út skammt Xenpozyme metin samkvæmt eftirfarandi aðferð (fyrir skammtaaukningu og viðhaldsfasa). Líkamsþyngd (kg) sem á að nota fyrir útreikning skammts = $30 \times (\text{hæð í m})^2$

Dæmi:

Sjúklingar með:

líkamsþyngdarstuðul 38

þyngd 110 kg

hæð 1,7 m.

Skammturinn sem á að gefa er reiknaður út með því að nota líkamsþyngd sem er $30 \times 1,7^2 = 86,7$ kg.

Skammtar sem hafa gleymst

Skammtur er talinn hafa gleymst ef hann hefur ekki verið gefinn innan þriggja dag frá áætluðum tíma. Þegar Xenpozyme skammtur hefur gleymst á að gefa næsta skammt eins og lýst er hér á eftir eins fljótt og hægt er. Síðan er skammtur gefinn á 2 vikna fresti frá þeim degi sem síðasti skammtur var gefinn. Skammtaaukning við gjöf Xenpozyme kemur í veg fyrir hraða losun niðurbrotsefna sem getur leitt til alvarlegra eiturverkana eins og lifrabólgu/transamínasaukningar, alvarlegra og lífshættulegra innrennslistengdra viðbragða eða jafnvel dauðsfalls (sjá kafla 4.4, 4.8 og 4.9). Þegar ekki hefur verið ráðin bót á uppsöfnun eða ef grunur er um uppsöfnun á ný vegna skamta sem hafa gleymst á að hefja meðferð aftur með minni skammti.

Tafla 2B: Ráðleggingar um skammta Xenpozyme hjá fullorðnum og börnum þegar einn eða fleiri skammtar hafa gleymst.

Skammtar sem hafa gleymst	Skammtaaukning	Viðhaldsskammtar
Ef eitt innrennsli gleymist*	Gefa á seinasta skammt sem þoldist áður en skammtar eru auknir samkvæmt áætlun fyrir fullorðna (tafla 1) eða börn (tafla 2A)	Gefa á viðhaldsskammtinn og aðlaga meðferðaráætlunina samkvæmt því.
Ef tvö innrennsli í röð gleymast*	Gefa á skammt sem er einu skammtaþrepi undir seinasta skammti sem þoldist (lágmarksskammtur er 0,3 mg/kg) áður en skammtar eru auknir samkvæmt töflu 1 eða töflu 2A.	Gefa á skammt sem er einu skammtaþrepi undir viðhaldsskammtinum (þ.e. 2 mg/kg). Við næstu innrennsli á að gefa viðhaldsskammt (3 mg/kg) á 2 vikna fresti.

Ef þrjú eða fleiri innrennsli í röð gleymast*	Hjá fullorðnum sem hafa ekki lokið skammtaaukningu á að hefja hana á ný með því að byrja á fyrsta skammti í áætlun um skammtaaukningu samkvæmt töflu 1. Hjá börnum sem hafa ekki lokið skammtaaukningu á að hefja hana á ný með því að byrja á fyrsta skammti í áætlun um skammtaaukningu samkvæmt töflu 2A.	Hjá fullorðnum þar sem þrír eða fleiri viðhaldsskammtar í röð hafa gleymst og svingómýelín getur hafa safnast aftur upp, er meðferðarlækni ráðlagt að hefja skammtaaukningu á ný með því að byrja á fyrsta skammti í áætlun um skammtaaukningu samkvæmt töflu 1. Hjá börnum þar sem þrír eða fleiri viðhaldsskammtar í röð hafa gleymst og svingómýelín getur hafa safnast aftur upp, er meðferðarlækni ráðlagt að hefja skammtaaukningu á ný með því að byrja á fyrsta skammti í áætlun um skammtaaukningu samkvæmt töflu 2A.
---	--	--

* Ef næsta áætlaða innrennsli eftir að skammtur hefur gleymst er 0,3 eða 0,6 mg/kg á að gefa þann skammt tvisvar samkvæmt töflu 1 og töflu 2A

Eftirlit með gildi transamínasa

Áður en meðferð er hafin á að mæla gildi transamínasa (alanín amínótransferasa [ALAT] og aspartat amínótransferasa [ASAT]) og fylgjast með gildum meðan á skammtaaukningu stendur (sjá kafla 4.4). Ef gildi transamínasa fyrir innrennsli er orðið hærra en upphafsgildi og >2 föld eðlileg efri mörk má breyta skammti Xenpozyme (fyrri skammtur endurtekinn eða minnkaður) eða gera má tímabundið hlé á meðferð í samræmi við umfang transamínasaaukningar. Ef nauðsynlegt er að breyta skammti eða gera hlé á meðferð skal meðferð hafin á ný samkvæmt áætlun um skammtaaukningu í töflu 1 fyrir fullorðna og töflu 2A börn og samkvæmt leiðbeiningum ef skammtar hafa gleymst (sjá kafla um skammta sem hafa gleymst).

Sérstakir hópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki þarf að breyta skammti fyrir sjúklinga eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skammti fyrir sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skammti fyrir sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Xenpozyme er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð. Innrennsli á að gefa í skrefum helst með innrennislisdælu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Eftir blöndum og þynningu er lausnin gefið með innrennsli í bláæð. Innrennslishraða verður að auka í skrefum meðan á innrennsli stendur og aðeins ef engin innrennslistengd viðbrögð eru til staðar (ef innrennslistengd viðbrögð hafa komið fram, sjá kafla 4.4.). Upplýsingar um innrennslishraða og lengd innrennslis (+/- 5 mín.) fyrir hvert skref innrennslisins eru í töflu 3 og töflu 4.

Þegar innrennslishraði er ákvarðaður í töflu 3 og 4, notið skammtastærð samkvæmt áætlun um skammtaaukningu í töflu 1 (fullorðnir) eða töflu 2A (börn).

Tafla 3: Innrennslisþraði og lengd innrennslis hjá fullorðnum sjúklingum

Skammtur * (mg/kg)	Innrennslisþraði Lengd innrennslis				Áætluð lengd innrennslis
	skref 1	skref 2	skref 3	skref 4	
0,1	20 ml/klst. í 20 mín.	60 ml/klst. í 15 mín.	NA	NA	35 mín.
0,3 til 3	3,33 ml/klst. í 20 mín.	10 ml/klst. í 20 mín.	20 ml/klst. í 20 mín.	33,33 ml/klst. í 160 mín.	220 mín.

NA: Á ekki við

*Skammtastærð samkvæmt áætlun um skammtaaukningu í töflu 1

Tafla 4: Innrennslisþraði og lengd innrennslis hjá börnum

Skammtur * (mg/kg)	Innrennslisþraði Lengd innrennslis				Áætluð lengd innrennslis
	skref 1	skref 2	skref 3	skref 4	
0,03	0,1 mg/kg/klst. allan innrennslis- tímann	NA	NA	NA	18 mín.
0,1	0,1 mg/kg/klst. í 20 mín.	0,3 mg/kg/klst. og áfram	NA	NA	35 mín.
0,3	0,1 mg/kg/klst. í 20 mín.	0,3 mg/kg/klst. í 20 mín.	0,6 mg/kg/klst. og áfram	NA	60 mín.
0,6	0,1 mg/kg/klst. í 20 mín.	0,3 mg/kg/klst. í 20 mín.	0,6 mg/kg/klst. í 20 mín.	1 mg/kg/klst. og áfram	80 mín.
1					100 mín.
2					160 mín.
3					220 mín.

NA: Á ekki við

*Skammtastærð samkvæmt áætlun um skammtaaukningu í töflu 2A

Fylgjast á með teiknum og einkennum innrennslitengdra viðbragða eins og höfuðverk, ofsakláða, hita, ógleði og uppköstum og öðrum teiknum og einkennum ofnæmis meðan á innrennslis stendur. Það fer eftir alvarleika viðbragðanna hvort hægja eigi á innrennslis, gera hlé eða hætta því alveg og hefja viðeigandi meðferð eftir þörfum.

Ef verulegt ofnæmi og/eða bráðafnæmiskast kemur fram á tafarlaust að hætta meðferð með Xenpozyme (sjá kafla 4.4).

Í lok innrennslisins (þegar sprautan eða innrennslispokinn hefur tæmst) á að skola innrennslisslönguna með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi með sama innrennslisþraði og í síðasta hluta innrennslisins.

Innrennslis í heimahúsi meðan á viðhaldsfasa stendur

Hjá sjúklingum á viðhaldsskammti sem þola innrennslis vel má íhuga innrennslis í heimahúsi undir eftirliti heilbrigðisstafsmanns. Ákvörðun um að gefa sjúklingi innrennslis heima skal tekin að undangengnu mati og samkvæmt ráðleggingum læknisins sem ávísaði lyfinu.

Viðeigandi stuðningsaðgerðir, þ.m.t. heilbrigðisstafsmenn með viðeigandi þjálfun í bráðameðferð, eiga að vera til taks þegar Xenpozyme er gefið. Ef bráðafnæmiskast eða önnur bráðaviðbrögð koma fram á tafarlaust að stöðva Xenpozyme innrennslis, hefja viðeigandi meðferð og leita ráða hjá lækni. Ef verulegt ofnæmisviðbrögð koma fram eiga næstu innrennslis eingöngu að fara fram það sem búnaður til endurlífsgunar er til taks. Við innrennslis heima á skammtur og innrennslisþraði að haldast óbreytt frá því að lyfjagjöf var undir eftirliti í klínísku umhverfi og því á ekki að breyta án eftirlits læknisins sem

ávísaði lyfinu. Ef skammtur gleymist eða töf verður á innrennsli á að hafa samband við lækinn sem ávísaði lyfinu þar sem gjöf næstu innrennsla geta þurft að vera undir eftirliti í klínísku umhverfi.

4.3 Frábendingar

Lífshættulegt ofnæmi (bráðafnæmiskast) fyrir olipudasa alfa eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Enginn flutningur yfir blóð-heilaþröskuld

Hvorki er gert ráð fyrir að Xenpozyme fari yfir blóð-heilaþröskuld né að það breyti sjúkdómsmynd í miðtaugakerfi.

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð komu fram hjá u.þ.b. 60% sjúklinga sem fengu Xenpozyme í klínískum rannsóknum. Þessi innrennslistengdu viðbrögð voru m.a. ofnæmisviðbrögð og bráðaviðbrögð (sjá kafla 4.8). Algengustu innrennslistengdu viðbrögðin voru höfuðverkur, ofsakláði, hiti, ógleði og uppköst (sjá kafla 4.8). Yfirleitt komu innrennslistengdu viðbrögðin fram meðan á innrennsli stóð og allt að 24 klst. eftir lok innrennslis.

Alvarlegar aukaverkanir, þ.m.t. dauðsfall, hafa komið fram í kjölfar ofskömmunar meðan á skammtaaukningu stóð (sjá kafla 4.2 og 4.9).

Ofnæmi/bráðafnæmi

Greint var frá ofnæmisviðbrögðum m.a. bráðafnæmi hjá sjúklingum sem fengu Xenpozyme (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum komu ofnæmisviðbrögð fram hjá 9 (22,5%) fullorðnum og 9 (45%) börnum m.a. hjá einu barni sem fékk bráðafnæmi.

Eftirlit með meðferð

Fylgjast á náið með sjúklingum meðan á innrennsli stendur og í viðeigandi tíma eftir innrennsli samkvæmt klínísku mati. Upplýsa á sjúklinga um hugsanleg einkenni ofnæmis/bráðafnæmis og gefa fyrirmæli um að leita læknishjálpar tafarlaust ef einkenni koma fram. Meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum á að fara eftir alvarleika teikna og einkenna og getur m.a. verið tímabundið hlé á Xenpozyme innrennsli, minnkaður innrennslishraði og/eða viðeigandi lækni meðferð.

Ef verulegt ofnæmi eða bráðafnæmi kemur fram á að stöðva innrennsli Xenpozyme tafarlaust og hefja viðeigandi meðferð. Sjúklingurinn sem fékk bráðafnæmi í klínísku rannsókninni gekkst undir sérsniðna ónæmingarmeðferð sem gerði sjúklinginn kleift að hefja aftur langtímameðferð með Xenpozyme með ráðlögðum viðhaldsskammti. Læknirinn sem ávísaði lyfinu á að meta áhættu og ávinning af því að hefja gjöf Xenpozyme á ný eftir bráðafnæmi eða veruleg ofnæmisviðbrögð. Ef gjöf Xenpozyme er íhuguð á ný eftir bráðafnæmi á læknirinn sem ávísaði lyfinu að leita ráða hjá umboðsaðila Sanofi á Íslandi um að hefja gjöf á ný. Gæta á ítrustu varúðar hjá þessum sjúklingum og hafa endurlífgunarútbúnað til taks þegar gjöf Xenpozyme er hafin á ný.

Ef væg eða meðalmikil innrennslistengd viðbrögð koma fram er hægt að hægja á innrennsli eða stöðva það tímabundið, innrennslistími fyrir hvert skref aukinn og/eða skammtur Xenpozyme minnkaður. Ef

nauðsynlegt er að minnka skammt er farið eftir skammtaaukningu í töflu 1 fyrir fullorðna og töflu 2A fyrir börn þegar skammtar eru auknir á ný (sjá kafla 4.2).

Hægt er að meðhöndla sjúklinga áður með andhistamínum, hitalækkandi lyfjum og/eða sterum til þess að koma í veg fyrir eða draga úr ofnæmisviðbrögðum.

Ónæmissvörun

Greint var frá meðferðartengdum mótefnum gegn lyfinu (ADA) hjá fullorðnum og börnum meðan á klínískum rannsóknum stóð (sjá kafla 4.8). Innrennslistengd viðbrögð og ofnæmisviðbrögð geta komið fram, óháð myndun mótefna gegn lyfinu. Meirihluti innrennslistengdra viðbragða og ofnæmisviðbragða voru væg eða meðalmikil og var ráðin bót á þeim með hefðbundinni meðferð. Íhuga má próf fyrir IgE mótefnum gegn lyfinu hjá sjúklingum sem fengu veruleg ofnæmisviðbrögð við olipudasa alfa.

Ekki var greint frá skertri verkun meðan á klínískum rannsóknunum stóð. Íhuga má próf fyrir IgG mótefnum gegn lyfinu ef engin svörun er við meðferðinni.

Tímabundin hækkun transamínasa

Tímabundin hækkun transamínasa (ALAT eða ASAT) 24 til 48 klst. eftir innrennsli kom fram meðan á skammtaaukningu Xenpozyme stóð í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Þegar að næsta áætlaða innrennsli kom voru gildi transamínasa yfirleitt aftur orðin eins og þau voru fyrir innrennsli Xenpozyme.

Mæla á gildi transamínasa (ALAT og ASAT) innan mánaðar áður en meðferð með Xenpozyme hefst (sjá kafla 4.2). Meðan á skammtaaukningu stendur eða þegar meðferð er hafin á ný eftir að skammtur hefur gleymst á að mæla gildi transamínasa innan 72 klst. fyrir næsta áætlað Xenpozyme innrennsli. Ef upphafsgildi transamínasa eða gildi fyrir innrennsli er >2 föld eðlileg efri mörk meðan á skammtaaukningu stendur er nauðsynlegt að gera viðbótarmælingu innan 72 klst. eftir lok innrennslis. Ef gildi transamínasa er hærra en upphafsgildi og >2 föld eðlileg efra mörk er hægt að aðlagða skammt Xenpozyme (fyrri skammtur endurtekinn eða minnkaður) eða fresta meðferð tímabundið í samræmi við umfang transamínasahækkunar (sjá kafla 4.2). Þegar ráðlögðum viðhaldsskammti er náð er hægt að mæla gildi transamínasa sem hluta af reglubundnu eftirliti við svingómýelínasasýrskorti (ASMD).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 0,60 mg af natríum í hverju 4 mg hylki eða 3,02 mg af natríum í hverju 20 mg hettuglasi sem jafngildir 0,03% og 0,15%, talið upp í sömu röð, af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna eða unglinga skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO) og ≤0,08% og ≤0,38%, talið upp í sömu röð, af daglegri hámarksinntöku natríums fyrir börn yngri en 16 ára.

4.5 Milliverkanir við lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Vegna þess að olipudasi alfa er manna raðbrigða prótein er ekki gert ráð fyrir cytókróm P450 miðluðum lyfjamilliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konum sem geta orðið þungaðar er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 14 daga eftir síðasta skammt ef meðferð með Xenpozyme er hætt.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun olipudasa alfa á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Xenpozyme er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa

konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn, nema hugsanlegur ávinningur fyrir móður vegi þyngra en hugsanleg áhætta þ.m.t. áhætta fyrir fóstur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort olipudasi alfa skilst út í brjóstamjólk. Olipudasa alfa hefur greinst í móðurmjólk músa (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva meðferð með Xenpozyme.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif olipudasa alfa á frjósemi hjá körlum og konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem lágþrýstingur hefur komið fram í klínískum rannsóknum getur Xenpozyme haft lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Alvarlegar aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Xenpozyme voru aukaslög í tengslum við sögu um hjartavöðvakvilla hjá einum (2,5%) fullorðnum sjúklingi og bráðaofnæmiskast, ofsakláði, útbrot, ofnæmi og hækkun alanín amínótransferasa hvert um sig hjá einu (5%) barni. Tíðni alvarlegra ofnæmistengdra innrennslisviðbragða var hærri hjá börnum en fullorðnum. Einn fullorðinn sjúklingur hætti meðferð vegna endurkomu aukaverkana sem voru útbrot.

Algengustu lyfjatengdu aukaverkanirnar sem greint var frá voru höfuðverkur (31,7%), ofsakláði (26,7%), hiti (25%), ógleði (20%), kviðverkur (16,7%), uppköst (16,7%), kláði (13,3%), vöðvaverkir (13,3%), útbrot (11,7%), verkur ofarlega í kvið (10%), hörundsroði 10% og aukið C-viðbragðsprótein (11,7%).

Tafla með aukaverkunum

Í sameinaðri greiningu á öryggi úr 4 klínískum rannsóknum (rannsókn á þoli hjá fullorðnum sjúklingum ASCEND, ASCEND-Peds og framhaldsrannsókn hjá fullorðnum og börnum) með alls 60 sjúklingum (40 fullorðnir og 20 börn) sem fengu Xenpozyme í skömmtum sem voru allt að 3 mg/kg á 2 vikna fresti.

Aukaverkanir sem greint var frá í sameinaðri greiningu á öryggi úr klínískum rannsóknum eru taldar upp í töflu 5 eftir líffærakerfum og eftirfarandi tíðniflokkum: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 5: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Xenpozyme í sameinaðri greiningu úr klínískum rannsóknum

Líffærakerfi	Tíðni	
	Mjög algengar	Algengar
Ónæmiskerfi		Bráðaofnæmi og ofnæmi
Taugakerfi	Höfuðverkur	
Augu		Blóðsókni í auga, óþægindi í auga, kláði í auga
Hjarta		Hjartsláttarónot, hraðtaktur

Æðar		Lágþrýstingur, hitakóf, húðroði
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Bjúgur í koki, bólga í koki, herpingur í hálsi, hvæsandi öndun, erting í barkakýli, mæði, erting í hálsi
Meltingarfæri	Ógleði, kviðverkur, uppköst, verkur ofarlega í kvið	Niðurgangur, óþægindi í kviði, verkur í meltingarvegi
Lifur og gall		Verkur í lifur
Húð og undirhúð	Ofsakláði, kláði, útbrot, hörundsroði	Ofnæmisbjúgur, staðbundin útbrot, örðuútbrot, dröfnúútbrot, roðaútbrot, kláðaútbrot, mislingalík útbrot, arða, húðdrafna
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir	Beinverkir, liðverkir, bakverkur
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Verkur, hrollur, verkur við æðalegg, viðbrögð tengd æðalegg, kláði við æðalegg, bólga við æðalegg, þreyta, þröttleysi
Rannsóknaniðurstöður	Aukið C-viðbragðsprótein	Aukinn alanín amínótransferasi, aukinn aspartat amínótransferasi, aukið ferrítín í sermi, óeðlilegt gildi C-viðbragðspróteins, hækkaður líkamshiti

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Innrennslistengd viðbrögð m.a. ofnæmi/bráðafnæmiskast

Greint var frá innrennslistengdum viðbrögðum hjá 57,5% fullorðinna og 65% barna. Einkenni innrennslistengdra viðbragða sem oftast var greint frá hjá fullorðnum sjúklingum voru höfuðverkur (25%), ógleði (17,5%), ofsakláði (17,5%), vöðvaverkir (12,5%), liðverkir (10%), hiti (10%), kláði (10%), uppköst (7,5%), kviðverkur (7,5%), hörundsroði (7,5%) og þreyta (7,5%). Einkenni innrennslistengdra viðbragða sem oftast er greint frá hjá börnum voru hiti (40%), ofsakláði (40%), uppköst (30%), aukið C-viðbragðsprótein (20%), höfuðverkur (20%), ógleði (20%), hörundsroði (15%), útbrot (15%), aukið ferrítín í sermi (15%), kviðverkur (10%) og kláði (10%). Yfirleitt komu innrennslistengdu viðbrögðin fram meðan á innrennsli stóð og í 24 klst. eftir lok innrennslis.

Ofnæmistengd innrennslisviðbrögð m.a. bráðafnæmisköst kom fram hjá 30% sjúklinga, 22,5% fullorðinna og 45% barna í klínískum rannsóknum. Algengustu ofnæmistengdu innrennslisviðbrögðin voru ofsakláði (25%), kláði (10%), hörundsroði (10%) og útbrot (8,3%).

Eitt barn í klínísku rannsóknunum fékk bráðafnæmiskast. Óháð klínísku rannsóknaráætluninni fékk einnig eitt 16 mánaða barn með svingómýelínasasýrskort (ASMD) gerð A sem fékk Xenpozyme tvö bráðafnæmisköst. And-olipudasa alfa IgE mótefni greindust hjá báðum sjúklingunum.

Hjá 2 fullorðnum og 3 börnum tengdust innrennslisviðbrögð breytingum á rannsóknargildum (t.d. C-viðbragðspróteini, gildi ferrítíns) sem bendir til bráðaviðbragða.

Hækkun transamínasa

Tímabundin hækkun transamínasa (ALAT eða ASAT) 24 til 48 klst. eftir innrennsli komu fram hjá nokkrum sjúklingum sem fengu Xenpozyme meðan á skammtaaukningu stóð í klínískum rannsóknum. Þessi hækkun hafði yfirleitt gengið til baka að sama transamínasagildi og fyrir innrennsli þegar kom að næsta áætlaða innrennsli.

Eftir 52 vikna meðferð með Xenpozyme lækkaði meðalgildi ALAT um 46,9% frá upphafsgildi og meðalgildi ASAT um 40,2%. Hjá fullorðnum sjúklingum voru allir 16 sjúklingarnir sem voru með

hækkað upphafsgildi ALAT með ALAT innan eðlilegra marka og 10 af 12 sjúklingum sem voru með hækkað upphafsgildi ASAT voru með ASAT innan eðlilegra marka.

Ónæmissvörun

Alls mynduðu 19 af 40 (47,5%) fullorðnum sjúklingum og 15 af 20 (75%) börnum sem fengu Xenpozyme meðferðartengd mótefni gegn lyfinu (ADA). Miðgildi tíma fram að mótefnavendingu frá fyrsta Xenpozyme innrennsli var u.þ.b. 52 vikur hjá fullorðnum og 12 vikur hjá börnum. Flestir ADA jákvæðir sjúklingar (16 af 19 fullorðnum og 10 af 15 börnum) voru með litla ADA svörun (hámarkstítri ≤ 400) eða urðu aftur ADA neikvæðir. Þrír fullorðnir ADA jákvæðir sjúklingar og 4 ADA jákvæð börn voru með slitrótta ADA svörun (hámarkstítri á bilinu 800-6.400). Átta af 19 fullorðnum ADA jákvæðum sjúklingum og 9 af 15 ADA jákvæðum börnum voru með hlutleysandi mótefni sem hömluðu virkni olipudasa alfa. Aðeins tveir fullorðnir sjúklingar og 3 börn voru með hlutleysandi mótefni oftast en á einum tímapunkti. Eitt barn fékk bráðaofnæmiskast og þróaði með sér IgE ADA og and IgG ADA með hámarkstítra 1.600.

Mótefni gegn lyfinu (ADA) hafði hvorki áhrif á lyfjahvörf né verkun Xenpozyme hjá fullorðnum og börnum. Hærra hlutfall sjúklinga með innrennslistengd viðbrögð vegna meðferðarinnar (m.a. ofnæmisviðbrögð) var hjá sjúklingum með ADA en hjá þeim sem voru það ekki (70,6% miðað við 46,2%).

Börn

Fyrir utan hærri tíðni ofnæmistengdra innrennslisviðbragða hjá börnum en fullorðnum, var öryggi Xenpozyme hjá börnum og fullorðnum svipað.

Langtímanotkun

Tími útsetningar (miðgildi) var 4,95 ár (á bilinu: 0,4 til 9,6 ár) hjá fullorðnum sjúklingum og 6,15 ár (á bilinu: 4,3 til 8,2 ár) hjá börnum. Í heildina var aukaverkanamynstur sem kom fram hjá fullorðnum og börnum við langtímanotkun í samræmi við það sem kom fram fyrsta ár meðferðarinnar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá ofskömmtnun Xenpozyme hjá börnum við skammtaaukningu. Sumir sjúklinganna fengu alvarlegar aukaverkanir innan 24 klst. frá upphafi meðferðar, þ.m.t. dauðsfall. Helstu klínísku niðurstöðurnar voru öndunarbílun, lágþrýstingur, greinileg aukning lifrarprófa og blæðing í meltingarfærum.

Ekkert sérstakt mótefni er þekkt við ofskömmtnun Xenpozyme. Við ofskömmtnun á tafarlaust að stöðva innrennsli og fylgjast náið með sjúklingi á sjúkrahúsi með tilliti til myndunar innrennslistengdra viðbragða þ.m.t. bráðaviðbragða. Aðgerðir vegna aukaverkana, sjá kafla 4.4 og 4.8.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur meltingarfæra- og efnaskiptalyf, ensím, ATC-flokkur: A16AB25

Verkunarháttur

Olipudasi alfa er raðbrigða manna svingómýelínasýra sem dregur úr uppsöfnun svingómýelíns í líffærum hjá sjúklingum með svingómýelínasýruskort (ASMD).

Verkun og öryggi

Verkun olipudasa alfa var metin í 3 klínískum rannsóknum (ASCEND rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum, ASCEND-Peds rannsókn hjá börnum og framhaldsrannsókn hjá fullorðnum og börnum) með alls 61 sjúklingi með ASMD.

Klínísk rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum:

ASCEND rannsóknin er fjölsetra, slembuð tvíblind II./III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu með endurteknum skömmtum hjá fullorðnum sjúklingum með ASMD gerð A/B og B. Alls var 36 sjúklingum slembiraðað 1:1 og fengu Xenpozyme eða lyfleysu. Í báðum hópunum var innrennsli gefið í bláæð einu sinni á 2 vikna fresti. Hjá sjúklingum sem fengu olipudasa alfa voru skammtar auknir smám saman úr 0,1 mg/kg í markskammt 3 mg/kg. Rannsókninni var skipt í 2 tímabil hvort á eftir öðru: slembað samanburðartímabil með lyfleysu, tvíblint frumgreiningartímabil sem náði fram að viku 52, fylgt eftir með framhaldstímabili sem var allt að 4 ár.

Sjúklingar sem fengu lyfleysu samkvæmt á tvíblinda frumgreiningartímabilinu skiptu yfir í virka meðferð á framhaldstímabilinu til þess að ná markskammtinum 3 mg/kg, en sjúklingar í upprunalega Xenpozyme hópnum héldu meðferð áfram.

Kolmónoxíðflutningsgeta lungna (diffusion capacity) (DLco) hjá sjúklingum í rannsókninni var $\leq 70\%$ af áætluðu eðlilegu gildi, rúmmál milta ≥ 6 falt eðlilegt gildi (multiples of normal, MN) samkvæmt segulómun og stig ≥ 5 í skor sem tengist miltisstækkun. Í heildina voru lýðfræðilegir þættir og sjúkdómseinkenni við upphaf svipað hjá meðferðarhópunum tveimur. Miðgildi aldurs sjúklinga var 30 ár (á bilinu: 18-66 ár). Meðalaldur (staðalfrávik(SD)) við greiningu svingómýelínasýruskorts (ASMD) var 18,0 (18,4) ár. Við upphaf sáust einkenni frá taugum hjá 9 af 36 fullorðnum sjúklingum (25%) sem samræmist klínískri greiningu á svingómýelínasýruskorti gerð A/B. Þeir 27 sjúklingar sem eftir standa voru með greiningu sem samræmist svingómýelínasýruskorti gerð B.

Í rannsókninni voru tveir mismunandi aðalverkunarendapunktur: prósentubreyting á DLco (í % áætlaðs eðlilegs gildis) og rúmmál milta (sem margfeldi af eðlilegu gildi (MN)), samkvæmt segulómun frá upphafsgildi fram að viku 52.

Aukaendapunktur voru m.a. prósentubreyting á rúmmáli lifrar (sem MN) og fjölda blóðflagna frá upphafsgildi fram að viku 52. Lyfhrifabreytur (gildi ceramids og lyso-svingómýelíns [svingómýelín svift asýlhópi] voru einnig metnar.

Framfarir með tilliti til meðalprósentubreytingar á áætlaðri % DLco ($p=0,0004$) og rúmmáls milta ($p<0,0001$) sem og meðalrúmmáls lifrar ($p<0,0001$) og blóðflagnafjölda ($p=0,0185$) sást hjá Xenpozyme hópnum samanborið við lyfleysuhópinn meðan á 52 vikna frumgreiningartímabilinu stóð. Marktækar framfarir með tilliti til meðalprósentubreytingar á áætlaðri % DLco, rúmmáls milta, rúmmáls lifrar og blóðflagnafjölda sást í meðferðarviku 26. við mat á fyrsta endapunkti eftir skammt. Niðurstöður úr frumgreiningartímabilinu í viku 52 eru í töflu 6.

Tafla 6: Meðalgildi (SD) fyrir verkunarendapunkta við upphaf og prósentubreyting meðaltals minnstu fervika (LS) frá upphafsgildi fram að viku 52

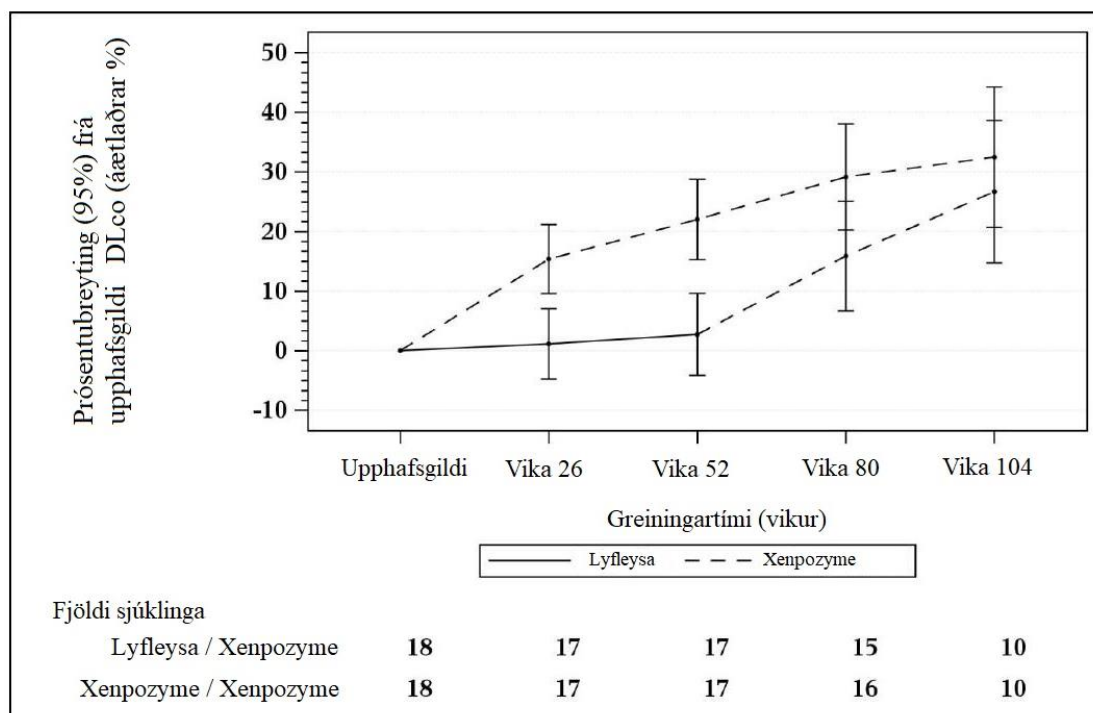
	Lyfleysa (n=18)	Xenpozyme (n=18)	Mismunur [95% CI]	p gildi*
Aðalendapunktur				
Meðalgildi áætlaðrar % DLco við upphaf	48,5 (10,8)	49,4 (11,0)	NA	NA
Prósentubreyting áætlaðrar % DLco frá upphafsgildi að viku 52	3,0 (3,4)	22,0 (3,3)	19,0 (4,8) [9,3; 28,7]	0,0004
Meðalrúmmál milta (MN) við upphaf	11,2 (3,8)	11,7 (4,9)	NA	NA
Prósentubreyting á rúmmáli milta frá upphafsgildi að viku 52	0,5 (2,5)	-39,4 (2,4)	-39,9 (3,5) [-47,1; -32,8]	<0,0001
Aukaendapunktur				
Meðalrúmmál lifrar (MN) við upphaf	1,6 (0,5)	1,4 (0,3)	NA	NA
Prósentubreyting á rúmmáli lifrar frá upphafsgildi að viku 52	-1,5 (2,5)	-28,1 (2,5)	-26,6 (3,6) [-33,9; -19,3]	<0,0001
Meðalfjöldi blóðflagna ($10^9/l$) við upphaf	115,6 (36,3)	107,2 (26,9)	NA	NA
Prósentubreyting á blóðflagnafjölda frá upphafsgildi að viku 52	2,5 (4,2)	16,8 (4,0)	+14,3 (5,8) [2,6; 26,1]	0,0185

*Tölfræðilega marktækt eftir aðlögun fyrir margfaldan samanburð

Gildi lyso-svingómýelíns, sem er verulega aukið í plasma hjá sjúklingum með svingómýelínasýruskort (ASMD), minnkaði auk þess marktækt, sem endurspeglar minnkað magn svingómýelíns í vefjum. Prósentubreyting meðaltals minnstu fervika frá upphafsgildi fram að viku 52 (SE) fyrir gildi lyso-svingómýelíns í plasma fyrir innrennsli var 77,7 % (3,9) í Xenpozyme hópnum og 5,0% (4,2) í lyfleysuhópnum. Svingómýelín í lifur samkvæmt vefjameinafræðilegu mati minnkaði um 92,0% (SE: 8,1) frá upphafsgildi fram að viku 52 í Xenpozyme hópnum (samanborið við +10,3% (SE: 7,8) í lyfleysuhópnum).

Sautján af 18 sjúklingum sem fengu áður lyfleysu og 18 af 18 sjúklingum sem fengu áður meðferð með olipudasa alfa í 52 vikur (frumgreiningartímabil) hófu meðferð með olipudasa alfa, eða héldu henni áfram, í allt að 4 ár. Viðvarandi áhrif olipudasa alfa á verkunarendapunkta fram að viku 104 er sýnt á myndum 1 og 2 og töflu 7.

Mynd 1: Hnit fyrir meðaltal minnstu fervika (95%CI) fyrir prósentubreytingu DLco (áætlaðrar %) frá upphafsgildi fram að viku 104 – allir sem fengu meðferð (mITT)

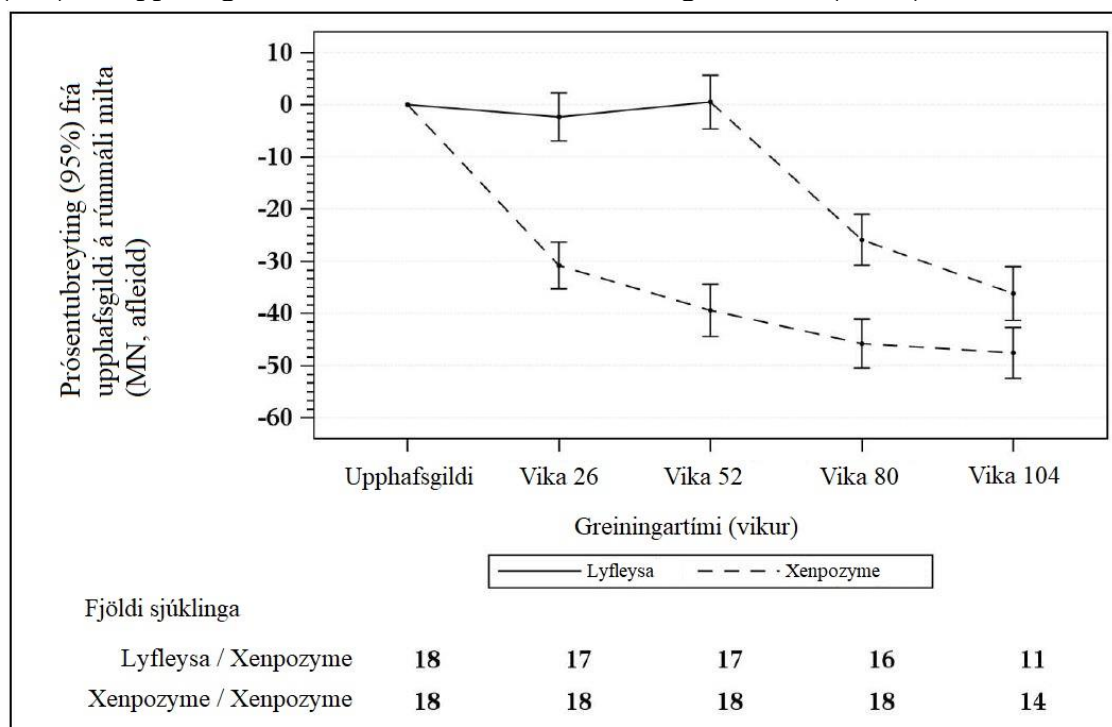


Lóðréttu strikin standa fyrir 95% öryggisbil fyrir meðaltal minnstu fervika.

Meðaltal minnstu fervika og 95% öryggisbil byggjast á blönduðu líkani á nálgun fyrir endurteknar mælingar með notkun upplýsinga fram að viku 104.

Sjúklingar í lyfleysu/Xenpozyme hópnum fengu lyfleysu fram að viku 52 og skiptu síðan yfir í olipudasa alfa.

Mynd 2: Hnit fyrir meðaltal minnstu fervika (95%CI) fyrir prósentubreytingu á rúmmáli milta (MN) frá upphafsgildi fram að viku 104 – allir sem fengu meðferð (mITT)



Lóðréttu strikin standa fyrir 95% öryggisbil fyrir meðaltal minnstu fervika.

Meðaltal minnstu fervika og 95% öryggisbil byggjast á blönduðu líkani á nálgun fyrir endurteknar mælingar með notkun upplýsinga fram að viku 104.

Sjúklingar í lyfleysu/Xenpozyme hópnum fengu lyfleysu fram að viku 52 og skiptu síðan yfir í olipudasa alfa.

Tafla 7 - Prósentubreyting meðaltals minnstu fervika (SE) frá upphafsgildi fram að viku 104 fyrir rúmmál lifrar (MN) og fjölda blóðflagna ($10^9/l$) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með olipudasa alfa í 104 vikur

	Hópur sem hafði áður fengið olipudasa alfa	
	vika 52 (upphaf framhaldstímabils)	vika 104
N	17	14
Prósentubreyting á rúmmáli lifrar (SD)	-27,8 (2,5)	-33,4 (2,2)
N	18	13
Prósentubreyting á fjölda blóðflagna (SD)	16,6 (4,0)	24,9 (6,9)

N: fjöldi sjúklinga

Framhaldsrannsókn hjá fullorðnum sjúklingum

Fimm fullorðnir sjúklingar sem tóku þátt í opinni rannsókn með skammtaaukningu hjá sjúklingum með svingómýelínasasýrskort héldu meðferð áfram í opinni framhaldsrannsókn og fengu olipudasa alfa í allt að > 9 ár.

Viðvarandi framfarir með tilliti til áætlaðrar % DLco, rúmmáls milta og lifrar og fjölda blóðflagna, samanborið við upphafsgildi sást hjá fullorðnum út rannsóknina (sjá töflu 8).

Tafla 8: Meðalprósentubreyting (SD) á verkunarbreytum frá upphafsgildi fram að mánuði 78

	Mánuður 78 (N=5)
Prósentubreyting áætlaðrar % DLco (SD)	55,3% (48,1)
Prósentubreyting á rúmmáli milta (SD)	- 59,5% (4,7)
Prósentubreyting á rúmmáli lifrar (SD)	-43,7% (16,7)
Prósentubreyting á fjölda blóðflagna (SD)	38,5% (14,7)

N: fjöldi sjúklinga

Börn

ASCEND-Peds rannsóknin (1/2 stigs klínísk rannsókn) er fjölsetra, opin rannsókn með endurteknum skömmtum þar sem lagt er mat á öryggi og þol olipudasa alfa sem var gefið í 64 vikur handa börnum yngri en 18 ára með svingómýelínasasýrskort (ASMD) (gerð A/B og B). Auk þess var lagt mat á könnunarendapunkta verkunar, sem tengdust stækkun innýfla, lungna- og lifrarstarfsemi og línulegum vexti, í viku 52.

Hjá alls 20 sjúklingum (4 unglingar 12 til < 18 ára, 9 börn 6 til < 12 ára og 7 ungbörn/börn < 6 ára) var skammtur olipudasa alfa aukinn smám saman samkvæmt áætlun um skammtaaukningu frá 0,03 mg/kg til markskammts 3 mg/kg. Meðferð fól í sér innrennsli í bláæð einu sinni á 2 vikna fresti í allt að 64 vikur. Hjá sjúklingum í rannsókninni var rúmmál milta ≥ 5 MN (multiples of normal) samkvæmt segulómun. Sjúklingar voru á öllum aldri á aldursbilinu 1,5 til 17,5 ár og jafnmargir af báðum kynjum. Meðalaldur (SD) við greiningu á ASMD var 2,5 (2,5) ár. Við upphaf sáust einkenni frá taugum hjá 8 af 20 börnum (40%) sem samræmist greiningu á ASMD gerð A/B. Þeir 12 sjúklingar sem eftir stóðu voru með greiningu ASMD gerð B.

Meðferð með olipudasa alfa leiddi til framfara með tilliti til meðalprósentubreytingar áætlaðrar % DLco, rúmmáls milta og lifrar, fjölda blóðflagna og línulegs vaxtar (samkvæmt Z-stigi fyrir hæð) í viku 52 samanborið við upphafsgildi (sjá töflu 9).

Tafla 9: Prósentubreyting á meðaltali minnstu fervika (SE) eða breyting (SD) frá upphafsgildi á verkunarbreytum fram að viku 52 (allir aldurshópar)

	Upphafsgildi (n=20)	Vika 52 (n=20)
Meðalgildi áætlaðrar % DLco (SD) Prósentubreyting áætlaðrar % DLco* 95% CI	54,8 (14,2)	71,7 (14,8) 32,9 (8,3) 13,4; 52,5
Meðalrúmmál milta (MN) (SD) Prósentubreyting á rúmmáli milta (sem MN) 95% CI	19,0 (8,8)	9,3 (3,9) -49,2 (2,0) -53,4; -45,0
Meðalrúmmál lifrar (MN) (SD) Prósentubreyting á rúmmáli lifrar (sem MN) 95% CI	2,7 (0,7)	1,5 (0,3) -40,6 (1,7) -44,1; -37,1
Meðalfjöldi blóðflagna ($10^9/l$) (SD) Prósentubreyting á fjölda blóðflagna 95% CI	137,7 (62,3)	173,6 (60,5) 34,0 (7,6) 17,9; 50,1
Meðalgildi Z-stiga fyrir hæð (SD) Breyting Z-stiga fyrir hæð* 95% CI	-2,1 (0,8)	-1,6 (0,8) 0,6 (0,4) (0,38;0,73)

*DLco var metið hjá 9 börnum 5 ára og yngri sem gátu gengist undir prófið, breyting á Z-stigi fyrir hæð var metin hjá 19 börnum.

Að auki minnkaði meðaltal minnstu fervika ceramids í pasma fyrir innrennsli um 57% (SE: 5,1) og lyso-svingómýelín í plasma um 87,2% (SE: 1,3) samanborið við upphafsgildi eftir 52 vikna meðferð.

Áhrif olipudasa alfa á rúmmál milta og lifrar, blóðlögur og Z-stig fyrir hæð sást hjá öllum aldurshópum barna í rannsókninni.

Framhaldsrannsókn með börnum

Tuttugu börn sem tóku þátt í ASCEND-Peds rannsókninni héldu meðferð áfram í opinni framhaldsrannsókn og fengu olipudasa alfa í allt að > 8 ár.

Viðvarandi framfarir með tilliti til verkunarbreyta (áætluð % DLco, rúmmál milta og lifrar og fjöldi blóðflagna, Z-stig fyrir hæð og beinaldur) sáust hjá börnum allan rannsóknatímann fram að mánuði 48 (sjá töflu 10).

Tafla 10: Meðalprósentubreyting eða breyting (SD) frá upphafsgildi á verkunarbreytum fram að mánuði 48 (allir aldurshópar)

	Mánuður 48
N	5
Prósentubreyting áætlaðrar % DLco (SD)	60,3 (58,5)
N	7
Prósentubreyting á rúmmáli milta (SD)	-69,1 (4,1)
N	7
Prósentubreyting á rúmmáli lifrar (SD)	-55,4 (11,0)
N	5
Prósentubreyting á fjölda blóðflagna (SD)	35,8 (42,4)
N	5
Breyting á Z-stigi fyrir hæð (SD)	2,3 (0,8)
N	7
Breyting á beinaldri (mánuðir) (SD)	18,5 (19,0)

N: fjöldi sjúklinga

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf olipudasa alfa voru metin hjá 49 fullorðnum sjúklingum með svingómýelínasasýruskort (ASMD) í öllum klínísku rannsóknunum sem fengu staka eða endurtekna lyfjagjöf. Við gjöf 3 mg/kg einu sinni á 2 vikna fresti, var meðalgildi (frávikshlutfall, CV%) hámarksþéttni (C_{max}) 30,2 µg/ml (17%) og flatarmál undir þéttni-tímaferli á skammtabili ($AUC_{0-\tau}$) 607 µg.klst./ml (20%) við jafnvægi.

Frásög

Ekkert frásög er þar sem Xenpozyme er gefið í bláæð.

Dreifing

Áætlað meðaldreifingarrúmmál (CV%) olipudasa alfa er 13,1 lítri (18%).

Umbrot

Olipudasi alfa er raðbrigða manna ensím og gert er ráð fyrir að brotthvarf sé með niðurbroti með próteinsundrun í lítíl peptíð og amínósýrur.

Brotthvarf

Meðalúthreinsun (CV%) olipudasa alfa er 0,331 lítri/klst. (22%). Meðallokahelmingunartími ($t_{1/2}$) er á bilinu 31,9 til 37,6 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf olipudasa alfa eru línuleg á skammtabilinu 0,03 til 3 mg/kg. Eftir skammtaaukningu sem var frá 0,1 til viðhaldsskammts 3 mg/kg á 2 vikna fresti var lágmarksuppsöfnun olipudasa alfa í plásma.

Sérstakir hópar

Enginn klínískt mikilvægur munur var á lyfjahlvörfum olipudasa alfa eftir kynjum. Þýðisgreining á lyfjahlvörfum gefur til kynna að útsetning hjá asískum sjúklingum ($n=2$) og sjúklingum af öðrum kynþáttum ($n=2$) sé innan marka útsetningar hjá sjúklingum af hvítum kynþætti.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum gaf ekki til kynna mismun á útsetningu hjá öldruðum (aðeins 2 sjúklingar á aldrinum 65 til 75 ára tóku þátt í klínískum rannsóknum á Xenpozyme).

Börn

Lyfjahlvörf olipudasa alfa voru metin hjá 20 börnum þ.m.t. 4 sjúklingar á unglingsaldri, 9 börn og 7 börn/ungbörn (tafla 11). Útsetning fyrir olipudasa alfa var minni hjá sjúklingum á barnsaldri en hjá fullorðnum sjúklingum. Þó er þessi mismunur ekki talinn skipta máli klínískt.

Tafla 11: Meðalagildi (CV%) lyfjahvarfabreyta olipudasa alfa eftir gjöf 3 mg/kg á 2 vikna fresti hjá unglingum, börnum og börnum/ungbörnum með ASMD

Aldurshópur	Aldur (ár)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-τ} (µg,klst./ml)
Unglingar (n=4)	12, < 18	27,5 (8)	529 (7)
Börn (n=9)	6, < 12	24,0 (10)	450 (15)
Börn/ungbörn (n=7)	< 6	22,8 (8)	403 (11)

Lýsandi tölfræði gefur til kynna eftirá mat fyrir útsetningu við jafnvægi þar sem notast er við þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

AUC_{0-τ}: flatarmál undir plasmabéttni-tímaferli á skammtabili; C_{max}: hámarksplasmabéttni n: heildarfjöldi sjúklinga.

Skert lifrarstarfsemi

Olipudasi alfa er raðbrigða prótein og gert er ráð fyrir brotthvarfi með próteinsundrandi niðurbroti. Þess vegna er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf olipudasa alfa.

Skert nýrnastarfsemi

Fjórir sjúklingar (11,1%) með vægt skerta nýrnastarfsemi (60 ml/mín. ≤ kreatínínúthreinsun < 90 ml/mín.) tóku þátt í ASCEND rannsókninni. Enginn klínískur munur sem skiptir máli var á lyfjahvörfum olipudasa alfa hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Áhrif meðalskertrar og verulega skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf olipudasa alfa eru ekki þekkt. Ekki er gert ráð fyrir að útskilnaður olipudasa alfa sé um nýru. Þess vegna er ekki gert ráð fyrir að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf olipudasa alfa.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu, eiturverkunum eftir staka skammta og endurtekna skammta sem gerðar voru á dýrum með náttúrulegt erfðaeefni (mýs, rottur kanínur, hundar og apar) við skammta sem eru 10 falt stærri en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum (MRHD). Rannsóknir til þess að leggja mat á stökkbreytandi- og krabbameinsvaldandi áhrif olipudasa alfa hafa ekki verið gerðar.

Hjá svingómýelínasasýru (ASMD) genasviptum músum (sjúkdómslíkan fyrir ASMD) var dánartíðni eftir gjöf staks skammts af olipudasa alfa $\geq 3,3$ falt hærri en eftir ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum í einum skammti (MRHD) í bláæð. Hins vegar sýna rannsóknir á endurteknum skömmtum að gjöf olipudasa alfa samkvæmt áætlun um skammtaaukningu olli ekki dauðsföllum sem tengjast lyfinu, og dró úr alvarleika annarra eiturverkana við allt að stærsta prófaða skammt sem var 10 faldur MRHD.

Aukin tíðni útheila kom fram þegar ungafullar mýs fengu olipudasa alfa daglega þar sem útsetning var minni en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan viðhaldsskammt og ráðlagða tíðni. Tíðnin var lítið eitt hærri en í eldri viðmiðunargögnum. Ekki er ljóst hvaða þýðingu þetta hefur hjá mönnum. Dagleg gjöf olipudasa alfa í bláæð hjá ungafullum kanínum olli ekki vansköpun hjá fósturum eða frábrigðum við útsetningu sem var verulega hærri en útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan viðhaldsskammt og ráðlagða tíðni.

Hjá músum sem fengu 3 mg/kg olipudasa alfa á degi 7 eftir got, greindist olipudasa alfa í mjólk 2 dögum eftir gjöf.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-metiónín

Natríumfosfat, tvíbasískt, heptahýdrat

Natríumfosfat, einbasískt, einhýdrat
Súkrósi

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

Órofin hettuglós

5 ár

Blandað lyf

Eftir blöndum með sæfðu vatni fyrir stungulyf hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika og stöðugleika með tilliti til örvera meðan á notkun stendur í allt að 24 klst. við 2-8°C eða 6 klst. við stofuhita (allt að 25°C).

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust eftir blöndun. Ef það er ekki þynnt tafarlaust er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður fyrir þynningu á ábyrgð notanda og er venjulega ekki lengri en 24 klst. við 2°C - 8°C.

Lyfið eftir þynningu

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika og stöðugleika með tilliti til örvera meðan á notkun stendur á bilinu 0,1 mg/ml og 3,5 mg/ml í 24 klst. við 2-8°C, og allt að 12 klst. (að meðtöldum innrennslistíma) við stofuhita (allt að 25°C).

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust eftir að það hefur verið þynnt. Ef það er ekki notað tafarlaust eftir þynningu er geymslutími meðan á notkun stendur og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda og á venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C - 8°C og síðan 12 klst. (að meðtöldum innrennslistíma) við stofuhita (allt að 25°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Xenpozyme 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn í 5 ml hettuglasi (gler, tegund I) með sílíkonhúðuðum klóróbútýl-gúmmílíkistappa fyrir frostþurrkað duft og álinnsigli með smelluloki úr plasti.

Hver pakkning inniheldur 1, 5 eða 10 hettuglós. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðasettar.

Xenpozyme 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn í 20 ml hettuglasi (gler, tegund I) með sílíkonhúðuðum klóróbútýl-gúmmílíkistappa fyrir frostþurrkað duft og álinnsigli með smelluloki úr plasti.

Hver pakkning inniheldur 1, 5, 10 eða 25 hettuglös. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðasettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hettuglösin eru einnota.

Gjöf innrennslisins á að vera í skrefum, helst með innrennslisdælu.

Undirbúningur lausnarinnar

Stofninn fyrir innrennslisþykkið verður að blanda með sæfðu vatni fyrir stungulyf, síðan er þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi og þá gefið með innrennslis í bláæð.

Blöndun og þynning verður að fara fram með smitgát. Síur á ekki að nota meðan á undirbúningi innrennslislausnarinnar stendur. Forðast á froðumyndun við blöndun og þynningu.

- 1) Ákvarðið fjölda hettuglasa sem á að blanda samkvæmt þyngd sjúklings og ávísuðum skammti.
 $\text{Þyngd sjúklings (kg)} \times \text{skammtur (mg/kg)} = \text{skammtur sjúklings (í mg)}$. T.d. þegar notuð eru 20 mg hettuglös, skammtur sjúklings (í mg) deilt með 20 mg/hettuglasi = fjöldi hettuglasa sem á að blanda. Ef fjöldi hettuglasa felur í sér hluta úr hettuglasi á að námunda upp í næstu heilu tölu.
- 2) Takið nauðsynlegan fjöldi hettuglasa úr kæli og setjið til hliðar í u.þ.b. 20 til 30 mínútur til þess að þau nái stofuhita.
- 3) Blandið hvert hettuglas með því að bæta:
 1,1 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í 4 mg hettuglasið
 5,1 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í 20 mg hettuglasið
 og sprauta því rólega í dropatali á innanverðar hliðar hettuglassins.
- 4) Hallið og veltið hverju hettuglasi gætilega. Úr hverju hettuglas fást 4 mg/ml af tærrí litlausri lausn.
- 5) Skoðið blönduðu lausnina í hettuglasinu með tilliti til agna og hvort litur sé eðlilegur. Xenpozyme lausn á að vera tær og litlaus. Ef ógagnsæjar agnir sjást í hettuglasinu eða ef litur er óeðlilegur á ekki að nota hettuglasið.
- 6) Dragið það magn af blandaðri lausn sem samsvarar ávísuðum skammti úr viðeigandi fjölda hettuglasa og þynnið með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi í sprautu eða innrennslispoka í samræmi við magn innrennslisins (sjá töflu 12 fyrir ráðlagt heildarmagn til innrennslis samkvæmt aldri og/eða þyngd).

Tafla 11: Ráðlagt innrennslismagn

	Líkamsþyngd ≥3 kg til <10 kg	Líkamsþyngd ≥10 kg til <20 kg	Líkamsþyngd ≥20 kg (börn <18 ára)	Fullorðnir sjúklingar (≥18 ára)
Skammtur (mg/kg)	Heildarmagn innrennslis (ml)	Heildarmagn innrennslis (ml)	Heildarmagn innrennslis (ml)	Heildarmagn innrennslis (ml)
0,03	Mismunandi magn samkvæmt líkamsþyngd	Mismunandi magn samkvæmt líkamsþyngd	5	NA
0,1	Mismunandi magn samkvæmt líkamsþyngd	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

- Fyrir mismunandi endanlegt magn fyrir innrennslis samkvæmt líkamsþyngd hjá börnum (sjá töflu 12):

- Undirbúið 0,1 mg/ml innrennslislausn með því að bæta 0,25 ml (1 mg) af blönduðu lausninni í skrefi 3 og 9,75 ml af 0,9% natríumklóríði stungulyfi í tóma 10 ml sprautu.
- Reiknið það magn (ml) sem þarf fyrir skammt sjúklings (mg).
Dæmi: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$

- Leiðbeiningar um þynningu fyrir $5 \text{ ml} \leq \text{heildarmagn} \leq 20 \text{ ml}$ í sprautu:
 - Sprautið rólega nauðsynlegu magni af blönduðu lausninni á innanverðar hliðar tómu sprautunnar.
 - Bætið rólega við nauðsynlegu magni af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi til þess að fá nauðsynlegt heildarmagn fyrir innrennsli (forðist froðumyndun í sprautunni).
- Leiðbeiningar um þynningu heildarmagns $\geq 50 \text{ ml}$ í innrennslispoka:
 - Tæmið innrennslispokann:
 - Sprautið nauðsynlegu magni af blönduðu lausninni frá skrefi 3) í viðeigandi stærð sæfðs innrennslispoka.
 - Bætið rólega við nægu magni af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi fyrir nauðsynlegt heildarmagn fyrir innrennsli (forðist froðumyndun í pokanum)
 - Áfylltur innrennslispoki:
 - Dragið úr innrennslispokanum sem natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi hefur verið bætt í það magn af venjulegrar saltvatnslausnar til að ná fram endanlegu magni eins og tilgreint er í töflu 12.
 - Bætið rólega við nauðsynlegu magni af blönduðu lausninni frá skrefi 3) í innrennslispokann (forðist froðumyndun í pokanum).

- 7) Hvolfið sprautunni eða innrennslispokanum gætilega til þess að blanda. Ekki hrista. Þar sem þetta er próteinlausn getur lítilsháttar kekkjamyndun (hálfagnsæir þunnir þræðir) stundum myndast eftir þynningu.
- 8) Þynntu lausnina verður að síða gegnum (in-line) 0,2 μm síu með litla próteinbindingu meðan á gjöf stendur.
- 9) Þegar innrennsli er lokið er innrennslisslangan skuluð með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi með sama innrennslishraða og í síðasta hluta innrennslisins.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Patheon Biologics
4766 LaGuardia Drive
Saint Louis
Missouri
63134
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Genzyme Írland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Írland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en til markaðssetningar Xenpozyme á markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Tilgangur með fræðsluáætluninni er að lágmarka ákveðin áhyggjuefni varðandi öryggi.

Í þeim löndum sem Xenpozyme er markaðssett á markaðsleyfishafi að tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem gert er ráð fyrir að ávísi, dreifi, noti Xenpozyme hafi aðgang að/verði útvegað eftirfarandi fræðsluefni sem verður síðan dreift til annarra heilbrigðisstarfsmanna:

- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Fræðsluefni fyrir sjúkling/umönnunaraðila

1. Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn:

1.1. Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn þ.m.t. hjúkrunarfræðingar fyrir innrennsli í heimahúsi:

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn ná yfir eftirfarandi lykilatriði:

- Samskiptaupplýsingar á forsíðunni um lækinn sem ávísaði lyfinu/sem sér um meðferðina/sjúkrahúsið sem hægt er að ná sambandi við hvenær sem er.
- Áminning um að lesa samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) áður en meðferð er hafin.
- Tryggja skal árvekni gagnvart hættu á ónæmissvörun. Fyrir eftirlit og aðgerðir vegna ónæmissvörunar skulu leiðbeiningarnar innihalda eftirfarandi:
 - Nauðsyn þess að heilbrigðisstarfsmenn/hjúkrunarfræðingar sem sjá um innrennsli í heimahúsi hafi fengið þjálfun í neyðaraðgerðum og að neyðarútbúnaður sé til staðar áður en umönnun er hafin.
 - Upplýsingar um teikn og einkenni innrennslistengdra viðbragða, verulegt ofnæmi eða bráðafnæmi og ráðlagðar aðgerðir til þess að bregðast við aukaverkunum er þær koma fram.
 - Áminning um að gefa eingöngu viðhaldsskammt (mg/kg) samkvæmt fyrirmælum lækisins sem sér um meðferðina/sem ávísaði lyfinu.
- Fyrirmæli um að hafa samband við lækinn sem ávísaði lyfinu/sem sér um meðferðina ef sjúklingur upplifir teikn/einkenni innrennslistengdra viðbragða, ofnæmis, bráðafnæmis eða ef eitt eða fleiri innrennsli gleymst eða ef seinkun verður á innrennsli.
- Læknisskoðun áður en innrennsli í heimahúsi er hafið.
- Kröfur og skipulagning innrennslis í heimahúsi m.a. tæki, formeðferð og bráðameðferð.
- Upplýsingar og leiðbeiningar um blöndun, þynningu og gjöf lyfsins til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf.
- Útreikningasniðmát fyrir undirbúning innrennslislausnarinnar samkvæmt ávísuðum viðhaldsskammti og þyngd sjúklings ásamt fyrirmælum um að skrá útreikning og dagsetningu innrennslis.
- Útreikningasniðmátið má nota sem grunn til þess að skrá upplýsingar um innrennsli í sjúkraskrá sjúklings.
- Áminning um að athuga hvort viðbótarhettuglös séu nauðsynleg.
- Áminning um að tilkynna aukaverkanir og mistök við lyfjagjöf, þungun og brjóstagjöf.

2. Fræðsluefni fyrir sjúkling:

2.1 Sjúklingakort fyrir sjúklinga/umönnunaraðila

Í sjúklingakortinu eru eftirfarandi atriði:

- Fyrirmæli til sjúklinga/umönnunaraðila þess efnis að þeir leiti lækniáðstoðar tafarlaust ef einhver teikn og einkenni innrennslistengdra viðbragða, verulegs ofnæmis eða bráðafnæmis sem talin eru upp í kortinu koma fram eða versna meðan á innrennsli stendur eða að því loknu og að læknum sem sér um meðferðina/ávísaði lyfinu sé tilkynnt um hugsanleg tilvik.

- Samskiptaupplýsingar um lækinn sem ávísaði lyfinu/sem sér um meðferðina/sjúkrahúsið sem hægt er að ná sambandi við hvenær sem er.
- Áminning til kvenna sem geta orðið þungaðar um að ræða við lækinn sem ávísaði lyfinu/sér um meðferðina um nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 14 daga eftir síðasta skammt ef meðferð með Xenpozyme er hætt.
- Áminning til kvenna sem geta orðið þungaðar um að hafa samband við lækinn sem ávísaði lyfinu/sér um meðferðina ef grunur er um þungun eða ef þungun og brjóstgjöf er fyrirhuguð.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Xenpozyme 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
olipudasi alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 4 mg af olipudasa alfa.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig:

L-metiónín

Natríumfosfat, tvíbasíkt, heptahýdrat

Natríumfosfat, einbasíkt, einhýdrat

Súkrósa

Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5 hettuglös

10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Skannið QR kóðann til að fá frekari upplýsingar eða farið á www.xenpozyme.info.sanofi

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið tafarlaust eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1659/005 1 hettuglas
EU/1/22/1659/006 5 hettuglös
EU/1/22/1659/007 10 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Xenpozyme 4 mg þykknisstofn
olipudasi alfa
i.v. eftir blöndun og þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

4 mg

6. ANNAD

Genzyme Europe B.V.-NL

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Xenpozyme 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn olipudasi alfa

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 20 mg af olipudasa alfa.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur einnig:

L-metiónín

Natríumfosfat, tvíbasíkt, heptahýdrat

Natríumfosfat, einbasíkt, einhýdrat

Súkrósa

Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5 hettuglös

10 hettuglös

25 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.

Skannið QR kóðann til að fá frekari upplýsingar eða farið á www.xenpozyme.info.sanofi

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Notið tafarlaust eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Xenpozyme 20 mg þykknisstofn
olipudasi alfa
i.v. eftir blöndun og þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

20 mg

6. ANNAD

Sanofi B.V.-NL

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xenpozyme 4 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Xenpozyme 20 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
olipudasi alfa

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Xenpozyme og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xenpozyme
3. Hvernig nota á Xenpozyme
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xenpozyme
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xenpozyme og við hverju það er notað

Upplýsingar um Xenpozyme

Xenpozyme inniheldur ensím sem kallast olipudasi alfa.

Notkun Xenpozyme

Xenpozyme er notað til meðferðar á arfgengri röskun sem kallast svingómýelínasasýruskortur (ASMD). Það er notað hjá börnum og fullorðnum með ASMD gerð A/B eða B til meðferðar á teiknum og einkennum sem tengjast ekki heila.

Verkun Xenpozyme

Hjá sjúklingum með ASMD er skortur á gerð ensímsins svingómýelínasasýru sem starfar sem skyldi. Þetta leiðir til uppsöfnunar á efni sem kallast svingómýelín sem eyðileggur líffæri eins og milta, lifur, hjarta, lungu og blóð. Olipudasi alfa verkar á sama hátt og náttúrulega ensímið og kemur í stað þess, dregur úr uppsöfnun svingómýelíns í líffærum og meðhöndlar teikn og einkenni.

2. Áður en byrjað er að nota Xenpozyme

Ekki má nota Xenpozyme

- Ef þú hefur fengið lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) vegna olipudasa alfa (sjá kaflann Varnaðarorð og varúðarreglur hér á eftir) eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Þú getur fengið aukaverkanir sem kallast innrennslistengd viðbrögð sem geta verið vegna innrennslis lyfsins. Þau geta komið fram meðan á gjöf Xenpozyme stendur eða innan 24 klst. eftir innrennslis.

Þetta geta verið ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4) og einkenni eins og höfuðverkur, upphleypt útbrot með kláða (ofsakláði), hiti, ógleði, uppköst og kláði í húð.

Ef þú heldur að þú sért með innrennslistengd viðbrögð **skaltu láta lækinn vita tafaraust.**
Ef þú færð veruleg ofnæmisviðbrögð meðan á innrennslinu stendur stöðvar lækinn innrennslið og þú færð viðeigandi meðferð. Læknirinn metur áhættu og ávinning af því halda gjöf Xenpozyme áfram.

Ef þú ert með væg eða meðalmikil innrennslistengd viðbrögð er hugsanlegt að læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn stöðvi innrennslið tímabundið eða hægi á því og/eða minnki skammtinn.

Læknirinn getur einnig gefið (eða hefur gefið) önnur lyf til þess að koma í veg fyrir ofnæmisviðbrögð eða ráða bót á þeim.

Læknirinn pantar blóðrannsóknir til þess að athuga lifrarstarfsemi (með því að mæla gildi lifrarensíma) áður en meðferð er hafin og síðan reglulega við aðlögun skammta (sjá kafla 3).

Notkun annarra lyfja samhliða Xenpozyme

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað.

Takmörkuð reynsla er af notkun Xenpozyme á meðgöngu. Xenpozyme getur verið skaðlegt fyrir fóstur þegar það er notað á meðgöngu. Ekki á að nota Xenpozyme á meðgöngu nema það sé algjörlega nauðsynlegt. Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 14 daga eftir síðasta skammt ef meðferð með Xenpozyme er hætt.

Ekki er þekkt hvort Xenpozyme berist í brjóstamjólki. Xenpozyme hefur greinst í móðurmjólk dýra. Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð. Læknirinn hjálpar þér að ákveða hvort þú eigir að hætta brjóstgjöf eða hætta töku Xenpozyme, með ávinning af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinning af notkun Xenpozyme fyrir móður í huga.

Akstur og notkun véla

Xenpozyme getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkun véla vegna þess að þú getur fundið fyrir lágu blóðþrýstingi (sem getur valdið yfirliðstilfinningu).

Xenpozyme inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 0,60 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 4 mg hettuglasi eða 3,02 mg af natríum í hverju 20 mg hettuglasi. Þetta jafngildir 0,03% og 0,15%, talið upp í sömu röð, af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna eða unglunga og $\leq 0,08\%$ og $\leq 0,38\%$, talið upp í sömu röð, af daglegri hámarksinntöku natríums fyrir börn yngri en 16 ára.

3. Hvernig Xenpozyme er gefið

Xenpozyme verður gefið með dreypi (innrennsli) undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns með reynslu af meðferð við svingómýelínasásýrskorti (ASMD) eða öðrum efnaskiptasjúkdómum.

Skammturinn sem þú færð fer eftir líkamsþyngd og er gefinn á 2 vikna fresti. Meðferðin er hafin með litlum skammti sem er aukinn smátt og smátt.

Innrennslið tekur venjulega 3 til 4 klst. en getur tekið styttri eða lengri tíma eftir mati læknisins, og getur verið styttra þegar skammturinn er aukinn.

Fullorðnir sjúklingar:

Ráðlagður upphafsskammtur Xenpozyme er 0,1 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar. Skammturinn er aukinn á skipulegan hátt við næstu skammta þar til ráðlögðum skammti er náð sem er 3 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti. Yfirleitt tekur það 14 vikur að ná ráðlögðum skammti en getur tekið lengri tíma en það byggist á mati læknisins.

Börn

Ráðlagður upphafsskammtur Xenpozyme er 0,03 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar. Næstu skammta á að auka skipulega þar til ráðlögðum skammti er náð sem er 3 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar á 2 vikna fresti. Yfirleitt tekur það 16 vikur að ná ráðlögðum skammti en getur tekið lengri tíma en það byggist á mati læknisins.

Innrennsli í heimahúsi

Læknirinn íhugar hugsanlega innrennsli í heimahúsi með Xenpozyme ef þú ert á stöðugum skammti og þolir innrennslið vel. Ákvörðun um að flytja innrennslið heim á að taka eftir mat og ráðleggingar læknisins. Ef þú færð aukaverkanir meðan á innrennsli með Xenpozyme stendur er hugsanlegt að innrennslið verði stöðvað og gripið verði til viðeigandi meðferðar.

Leiðbeiningar um rétta notkun

Xenpozyme er gefið með innrennsli í bláæð (dreypi í æð). Það kemur sem duft sem er blandað með sæfðu vatni fyrir gjöf.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þig grunar að breyting sé á hefðbundnu innrennsli.

Ef Xenpozyme innrennsli fellur niður

Mikilvægt er að fá innrennsli á 2 vikna fresti. Innrennsli er talið hafa gleymst ef það er ekki gefið innan þriggja daga frá áætluðum tíma. Það fer eftir fjölda skammta sem hafa gleymst hvort læknirinn þurfi að byrja á ný með minni skammti.

Ef innrennsli hefur gleymst eða þú kemst ekki í áætlaðan tíma skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Innrennslistengd viðbrögð sáust þegar sjúklingar fengu lyfið eða innan 24 klst. að loknu innrennsli.

Alvarlegustu aukaverkanirnar geta m.a. verið skyndileg, veruleg ofnæmisviðbrögð, upphleypt útbrot með kláða (ofsakláði), útbrot, aukin lifrarensím og óreglulegur hjartsláttur.

Þú verður tafarlaust að segja læknum frá því ef þú færð innrennslistengd viðbrögð eða ofnæmisviðbrögð.

Ef þú færð viðbrögð við innrennsli færðu hugsanlega viðbótarlyf til að ráða bót á viðbrögðunum eða koma í veg fyrir þau síðar meir. Ef innrennslisviðbrögðin eru veruleg getur verið að læknirinn stöðvi innrennsli með Xenpozyme og hefji viðeigandi meðferð.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur
- Upphleypt útbrot með kláða (ofsakláði)
- Hiti – aukinn líkamshiti
- Ógleði
- Kviðverkur
- Uppköst
- Kláði í húð
- Vöðvaverkir
- Útbrot
- Aukin gildi í blóði vegna bólgu
- Verkur ofarlega í kvið

- Hörundsroði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Kláði eða roði í augum
- Liðverkir
- Þreyta
- Óeðlileg blóðpróf vegna lifrarstarfsemi
- Niðurgangur
- Lágur blóðþrýstingur
- Öndunarerfiðleikar
- Óþægindi í kvið
- Útbrot (mismunandi gerðir útbrot, stundum ásamt kláða)
- Bakverkur
- Verkur
- Hrollur
- Mjög mikil hitatilfinning
- Hvæsandi öndun
- Erting í hálsi og barkakýli
- Verkur í lifur
- Sár á húð (eins og upphleypt eða rauð slétt sár)
- Beinverkur
- Máttleysi
- Veruleg ofnæmisviðbrögð
- Óþægindi í augum
- Hraður hjartsláttur
- Ákafur hjartsláttur sem getur verið hraður eða óreglulegur
- Herpingur og þroti í hálsi
- Magaverkur
- Þroti undir húð sem kemur skyndilega fram á svæðum eins og andliti hálsi, hand- og fótleggjum sem getur verið lífshættulegur ef þrotinn lokar öndunarvegi
- Viðbrögð við æðalegg m.a. verkur, kláði eða þroti
- Óeðlileg blóðpróf sem gefa til kynna bólgu

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xenpozyme

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Xenpozyme eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Eftir þynningu er ráðlagt að nota lyfið strax.

Ef það er ekki notað strax má geyma blönduðu lausnina í allt að 24 klst. við 2°C til 8°C.

Eftir þynningu má geyma lausnina í allt að 24 klst. við 2-8°C og síðan í 12 klst. (innrennslistíminn meðtalinn) við stofuhita.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xenpozyme inniheldur

- Virka innihaldsefnið er olipudasi alfa. Eitt hettuglas inniheldur 4 mg eða 20 mg af olipudasa alfa.
 - Önnur innihaldsefni eru
 - L-metiónín
 - Natríumfosfat, tvíbasískt, heptahýdrat
 - Natríumfosfat, einbasískt, monohýdrat
 - Súkrósi
- sjá kafla 2 Xenpozyme inniheldur natríum

Lýsing á útliti Xenpozyme og pakkningastærðir

Xenpozyme er stofn fyrir innrennislisþykkni, lausn í hettuglasi (4 mg eða 20 mg/hettuglas).

Stofninn er hvítt eða beinhvítt frostþurrkað duft.

Eftir blöndun með sæðu vatni er lausnin tær og litlaus. Lausnina þarf að þynna frekar fyrir innrennsli.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Genzyme Írland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tηλ: +30 210 900 16 00

Tel: +43 1 80 185 – 0

España

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'état bilinéur : +33 1 57 63 23 23

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>, þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins og á: www.xenpozyme.info.sanofi, eða með því að skanna QR kóðann hér á eftir (sem er einnig á öskjunni) með snjallsíma.

<Hér verður QR kóði>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Undirbúningur lausnarinnar

Stofninn fyrir innrennslisþykknið verður að blanda með sæfðu vatni fyrir stungulyf, síðan er þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi og þá gefið með innrennsli í bláæð.

Blöndun og þynning verður að fara fram með smitgát. Síur á ekki að nota meðan á undirbúningi innrennslislausnarinnar stendur. Forðast á froðumyndun við blöndun og þynningu.

- 1) Ákvarðið fjölda hettuglasa sem á að blanda samkvæmt þyngd sjúklings og ávísuðum skammti. Þyngd sjúklings (kg) × skammtur (mg/kg) = skammtur sjúklings (í mg). T.d. þegar notuð eru 20 mg hettuglös, skammtur sjúklings (í mg) deilt með 20 mg/hettuglasi = fjöldi hettuglasa sem á að blanda. Ef fjöldi hettuglasa felur í sér hluta úr hettuglasi á að námunda í næstu heilu tölu.
- 2) Takið nauðsynlegan fjöldi hettuglasa úr kæli og setjið til hliðar í u.þ.b. 20 til 30 mínútur til þess að þau nái stofuhita.
- 3) Blandið hvert hettuglas með því að bæta:
1,1 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í 4 mg hettuglasið
5,1 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf í 20 mg hettuglasið
og sprauta því rólega í dropatali á innanverðar hliðar hettuglassins.
- 4) Hallið og veltið hverju hettuglasi gætilega. Úr hverju hettuglas fást 4 mg/ml af tærri litlausri lausn.
- 5) Skoðið blönduðu lausnina í hettuglasinu með tilliti til agna og hvort litur sé eðlilegur. Xenozyme lausn á að vera tær og litlaus. Ef ógagnsæjar agnir sjást í hettuglasinu eða ef litur er óeðlilegur á ekki að nota hettuglasið.
- 6) Dragið það magn af blandaðri lausn sem samsvarar ávísuðum skammti úr viðeigandi fjölda hettuglasa og þynnið með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi í sprautu eða innrennslispoka í samræmi við magn innrennslisins (sjá töflu 1 fyrir ráðlagt heildarmagn til innrennslis samkvæmt aldri og/eða þyngd).

Tafla 12: Ráðlagt innrennslismagn

	Líkamsþyngd ≥3 kg til <10 kg	Líkamsþyngd ≥10 kg til <20 kg	Líkamsþyngd ≥20 kg (börn <18 ára)	Fullorðnir sjúklingar (≥18 ára)
Skammtur (mg/kg)	Heildarmagn innrennslis (ml)	Heildarmagn innrennslis (ml)	Heildarmagn innrennslis (ml)	Heildarmagn innrennslis (ml)
0,03	Mismunandi magn samkvæmt líkamsþyngd	Mismunandi magn samkvæmt líkamsþyngd	5	NA
0,1	Mismunandi magn samkvæmt líkamsþyngd	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

- Fyrir mismunandi endanlegt magn fyrir innrennsli samkvæmt líkamsþyngd hjá börnum (sjá töflu 1):
 - Undirbúið 0,1 mg/ml innrennslislausn með því að bæta 0,25 ml (1 mg) af blönduðu lausninni í skrefi 3 og 9,75 ml af 0,9% natríumklóríð stungulyfi í tóma 10 ml sprautu.
 - Reiknið það magn (ml) sem þarf fyrir skammt sjúklings (mg).
Dæmi: $0,3 \text{ mg} \div 0,1 \text{ mg/ml} = 3 \text{ ml}$
- Leiðbeiningar um þynningu fyrir $5 \text{ ml} \leq \text{heildarmagn} \leq 20 \text{ ml}$ í sprautu:
 - Sprautið rólega nauðsynlegu magni af blönduðu lausninni á innanverðar hliðar hliðar tómu sprautunnar.
 - Bætið rólega við nauðsynlegu magni af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi til þess að fá nauðsynlegt heildarmagn fyrir innrennsli (forðist froðumyndun í sprautunni).

- Leiðbeiningar um þynningu heildarmagns ≥ 50 ml í innrennslispoka:
 - Tæmið innrennslispokann:
 - Sprautið nauðsynlegu magni af blönduðu lausninni frá skrefi 3) í viðeigandi stærð sæfðs innrennslispoka.
 - Bætið rólega við nægu magni af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi fyrir nauðsynlegt heildarmagn fyrir innrennsli (forðist froðumyndun í pokanum)
 - Áfylltur innrennslispoki:
 - Dragið úr innrennslispokanum sem natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi hefur verið bætt í það magn af venjulegrar saltvatnslausnar til að ná fram endanlegu magni eins og tilgreint er í töflu 1.
 - Bætið rólega við nauðsynlegu magni af blönduðu lausninni frá skrefi 3) í innrennslispokann (forðist froðumyndun í pokanum).
- 7) Hvolfið sprautunni eða innrennslispokanum gætilega til þess að blanda. Ekki hrista. Þar sem þetta er próteinlausn getur lítilsháttar kekkjamyndun (hálf gagnsær þunnir þræðir) stundum myndast eftir þynningu.
 - 8) Þynntu lausnina verður að síða gegnum (in-line) 0,2 μ m síu með litla próteinbindingu meðan á gjöf stendur.
 - 9) Þegar innrennsli er lokið er innrennslisslangan skolið með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi með sama innrennslishraða og í síðasta hluta innrennslisins.